

Zusammenhang zwischen hyperglykämischer Stoffwechsellage und klinischem Verlauf bei Patienten nach Subarachnoidalblutung und möglicher Einfluss einer intensivierten Insulintherapie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von: Jana Gelshorn, geboren am 26.02.1983 in Düsseldorf

angefertigt an: Universitätsklinikum Leipzig - Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

betreut von: Prof. Dr. med. J. Meixensberger und PD Dr. med. habil. Ch. Renner

Beschluß über die Verleihung des Doktorgrades vom: 21.04.2015

Inhaltsverzeichnis

Bibliographische Beschreibung	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition, Ätiologie und Epidemiologie der Subarachnoidalblutung	1
1.2 Pathophysiologie der Aneurysmaruptur	3
1.3 Klinik	4
1.4 Diagnostik.....	6
1.5 Therapie.....	10
1.6 Verlauf, Komplikationen, intensivmedizinische Besonderheiten und klinisches Outcome	11
1.7 Fragestellung und Ziele der Arbeit	15
2 Material und Methode	18
2.1 Patientengut.....	18
2.2 Patientenmanagement.....	19
2.2.1 Allgemeines Management und Management der Komplikationen.....	19
2.2.2 Blutglukosemanagement	20
2.3 Datenerfassung	22
2.4 Die Bildung der Blutzuckerfläche	23
2.5 Statistische Methoden	24
3 Ergebnisse.....	26
3.1 Patientencharakteristik	26
3.2 Auswirkung einer hyperglykämischen Stoffwechsellage	28
3.2.1 Auswirkung auf klinische Verlaufsparemeter und die Therapie	28
3.2.2 Auswirkung auf das klinische Outcome	48
3.3 Vergleich der Therapieformen	52

3.3.1	Güte der intensivierten Insulintherapie	52
3.3.2	Vergleich der Therapieformen in Bezug auf Hyper- und Hypoglykämien	53
3.3.3	Vergleich der Therapieformen in Bezug auf klinische Verlaufsparemeter und die Therapie.....	54
3.3.4	Vergleich der Therapieformen in Bezug auf das klinische Outcome	66
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	69
4	Diskussion	78
4.1	Die Methode – Bildung der Blutzuckerfläche	79
4.2	Auswirkung einer hyperglykämien Stoffwechsellage	80
4.2.1	Interaktion von Eingangsparametern	82
4.3	Intensivierte Therapie versus konventionelle Therapie.....	83
4.3.1	Güte der intensivierten Therapie	83
4.3.2	Hyper- und Hypoglykämien.....	84
4.3.3	Vergleich der Therapieformen	85
4.4	Optimales Therapieregime – ein Ausblick.....	87
5	Zusammenfassung.....	89
	Literaturverzeichnis.....	A
	Abbildungsverzeichnis.....	H
	Tabellenverzeichnis	K
	Anlagen.....	O
	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	R
	Danksagung	S

Bibliographische Beschreibung

Gelshorn, Jana

Zusammenhang zwischen hyperglykämischer Stoffwechsellage und klinischem Verlauf bei Patienten nach Subarachnoidalblutung und möglicher Einfluss einer intensivierten Insulintherapie

Universität Leipzig, Dissertation

90 S., 99 Lit., 33 Abb., 61 Tab., 2 Anlagen

Referat:

Viele Studien haben sich bereits mit Nutzen und Risiken einer intensivierten Insulintherapie (IIT) intensivmedizinischer Patienten auseinandergesetzt. Die unterschiedlichen Ergebnisse gaben Anlass, die Auswirkungen einer Hyperglykämie auf Patienten mit einer Subarachnoidalblutung (SAB) weiter zu analysieren. In diesem Zusammenhang war der Stellenwert einer IIT von besonderem Interesse. Um den Einfluss des erhöhten Blutzuckers möglichst genau zu erfassen, wurde mittels Integralfunktion die Blutzuckerhöhe in Abhängigkeit der Zeit bestimmt.

Es konnte ein negativer Einfluss einer hyperglykämischen Stoffwechsellage auf den Krankheitsverlauf der Patienten dargestellt werden. Hervorzuheben sind hier vor allem Patienten, die sich initial in einem besseren Zustand befanden.

Anschließend erfolgte die Einführung einer intensivierten Insulintherapie. In der IIT war es nicht immer möglich, den gewünschten Zielbereich des Blutzuckers zu erreichen, um einen signifikanten Unterschied beider Therapiegruppen bezüglich der Blutzuckereinstellung zu erhalten. Dennoch zeigte sich ein deutlicher Trend zugunsten der intensiviert therapierten Gruppe und dessen Krankheitsverlauf.

Die Behandlung der Hyperglykämie durch eine IIT bleibt ein wichtiger Aspekt in der Intensivmedizin. Anzustreben ist eine moderate Insulintherapie, damit sowohl Hypo- als auch Hyperglykämien weitestgehend verhindert und so das Genesungspotential der Patienten unterstützt werden kann.

Abkürzungsverzeichnis

APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
BZFL4	Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l
CT	Computertomographie
cCT	kraniale Computertomographie
COPRA	computer organized patient report assistant system
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EVD	externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
HWI	Harnwegsinfekt
ICP	Intracranial pressure - Intrakranieller Druck/Hirndruck
IIT	intensivierte Insulintherapie
ITG	intensiv therapierte Gruppe
ITS	Intensivstation
KH	Krankenhaus
KIS	Krankenhausinformationssystem
KTG	konventionell therapierte Gruppe
LD	Lumbaldrainage
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie

mRS	modified Rankin Scale
SAB	Subarachnoidalblutung
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
VP-Shunt	ventrikulo-peritonealer Shunt
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

1 Einleitung

1.1 Definition, Ätiologie und Epidemiologie der Subarachnoidalblutung

Eine Subarachnoidalblutung ist eine arterielle Blutung im Subarachnoidalraum, der in 85% der Fälle die Ruptur eines Hirnarterienaneurysmas zugrunde liegt (van Gijn and Rinkel, 2001). Die für diese Hirnblutung ursächlichen zerebralen Aneurysmen sind vor allem am Circulus Arteriosus Willisii und dessen Aufzweigungen (circa 90% im vorderen Abschnitt dieses Gefäßkreislaufes) zu finden.

Weitere Ursachen für eine SAB ohne Nachweis eines Aneurysmas können beispielsweise arterio-venöse Malformationen, immunvermittelte Arteriitiden (z.B. das Churg-Strauss-Syndrom), erregerbedingte Arteriitiden (z.B. die Borreliose) und Tumore sein (van Gijn et al., 2007). Außerdem kann diese Form der Hirnblutung auch durch ein Trauma verursacht werden.

Die Inzidenz einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung beträgt jährlich circa 7 - 10 von 100.000 Personen (de Rooij et al., 2007, Linn et al., 1996, Nilsson et al., 2000, Pobereskin, 2001), wobei Frauen häufiger als Männer betroffen sind (de Rooij et al., 2007). In Japan und Finnland ist die Inzidenz dieser Erkrankung mit circa 21 von 100.000 Personen pro Jahr sogar noch höher (Linn et al., 1996, Ohkuma et al., 2002).

Die Erkrankung macht circa 5% aller Schlaganfälle aus, betrifft jedoch größtenteils relativ junge, berufstätige Personen, von denen die Hälfte jünger als 55 Jahre alt sind (2000, van Gijn et al., 2007). Auch mit der primär intrazerebralen Blutung macht die Subarachnoidalblutung nur 10-15% aller Schlaganfälle aus. Die beiden Formen sind jedoch für mehr als 50% der Mortalität aller Schlaganfälle verantwortlich (Bamford et al., 1990).

Risikofaktoren für die Erkrankung sind vor allem Nikotinkonsum, eine arterielle Hypertonie (Qureshi et al., 2001), der vermehrte Konsum von Alkohol (Feigin et al., 2005) und eine familiäre Disposition bei Verwandten ersten Grades (Bromberg et al., 1995). Wobei das Rauchen und exzessiver Alkoholkonsum die beiden Hauptrisikofaktoren darstellen (Ruigrok et al., 2001).

Durch familiäre Disposition bedingte Subarachnoidalblutungen ereignen sich in einem früheren Alter. Hier kommen häufiger multiple Aneurysmen vor und diese sind zum Zeitpunkt der Ruptur meist größer (Ruigrok et al., 2004).

Innerhalb des ersten Monats versterben 50-60% aller betroffenen Patienten an dieser Erkrankung und ihren Folgen (Ingall et al., 1989).

1.2 Pathophysiologie der Aneurysmaruptur

Eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung tritt häufig bei typischen körperlichen Anstrengungen wie Heben schwerer Gegenstände, Pressen beim Stuhlgang oder Stress auf. Ein Aneurysma kann jedoch auch jederzeit in Ruhe rupturieren und eine SAB auslösen. Circa 30% der SAB's passieren sogar im Zustand völliger Ruhe. Auch im Schlaf kann es zu einer Subarachnoidalblutung kommen. Der genaue Auslöser der initialen Ereignisse der Ruptur ist unbekannt (Alain Barth, 2000, Schievink et al., 1989). Kommt es zur Ruptur ist dies meist ausgehend von der Kuppe eines Aneurysmas. Blut strömt in den Subarachnoidalraum oder auch in angrenzende Strukturen, beispielsweise in das Hirnparenchym oder in die Ventrikel. In Abhängigkeit von der Schwere der entstandenen Blutung kommt es zu einer akuten intrakraniellen Drucksteigerung und kann so zu einer Verminderung der intrazerebralen Perfusion führen, was unter anderem für den initialen Bewusstseinsverlust verantwortlich sein kann. Die Reduktion der Durchblutung in Folge der SAB bewirkt, dass eine Gerinnungskaskade an der Rupturstelle durch den herabgesetzten Blutfluss aktiviert wird. In der weiteren Folge tritt eine reaktive, kompensatorische Hyperämie ein, nachdem der Hirndruck (ICP) durch die beginnende Liquorresorption wieder sinkt. Dies ist ein Zustand, der mehrere Tage anhalten kann.

Das Ausmaß der SAB ist unter anderem abhängig von der Größe der Rupturstelle und vom Widerstand der umgebenden Strukturen. Eine Prognose über den Verlauf der Erkrankung ist vor allem an der Intensität der initialen Blutung zu messen. Diese ist abhängig vom initialen ischämischen Schaden und der Fähigkeit der Gehirnzellen, die resultierende Schädigung zu kompensieren. Diese Zusammenhänge sind therapeutisch nicht zu beeinflussen, da sie eine unmittelbare Folge der primär schädigenden Blutung sind. Der weitere Verlauf und das Outcome nach Therapie werden bestimmt von dem Auftreten spezifischer Komplikationen dieser Erkrankungen. Hervorzuheben sind insbesondere die Rezidivblutung, der Vasospasmus und die Entwicklung eines Hydrocephalus (Alain Barth, 2000, Raabe et al., 2005).

1.3 Klinik

Derzeit gibt es Anhaltspunkte, dass die Mehrzahl der Aneurysmen lebenslang asymptomatisch bleiben (van Gijn et al., 2007).

Kommt es jedoch zu einer Subarachnoidalblutung ist die typische Symptomatik ein plötzlicher, meist aus völligem Wohlbefinden auftretender Kopfschmerz, der von den Patienten hinsichtlich Stärke, Intensität und Art als bisher völlig unbekannt beschrieben wird. Aufgrund seines Charakters wird der auftretende Kopfschmerz auch als „Vernichtungskopfschmerz“ bezeichnet. Hinzu kommen häufig Symptome wie Nackensteifheit, Übelkeit mit Erbrechen, Schweißausbrüche, Blutdruckschwankungen und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma. Der Grad der Bewusstseinsstörung hängt vom Ausmaß der SAB und der damit verbundenen intrakraniellen Druckerhöhung mit konsekutiver zerebraler Minderperfusion ab (Raabe et al., 2005).

Nicht selten wird vor dem Auftreten eines „Vernichtungskopfschmerzes“ über eine mildere Form des Kopfschmerzes, ein sogenannter „warning headache“ berichtet. Ein Drittel bis die Hälfte aller Patienten gibt an, solche Symptome eines „warning headache“ Tage bis Wochen vor dem eigentlichen Ereignis gehabt zu haben (Hijdra et al., 1987, Jakobsson et al., 1996, Leblanc, 1987, Ostergaard, 1991, Tolias and Choksey, 1996). Diese Symptome werden als sehr kleine Blutungen in die Aneurysmawand oder in den Subarachnoidalraum gedeutet (Leblanc, 1987, Ostergaard, 1991). Der „warning headache“ wird jedoch nicht selten als Migräne, Infekt oder *Arteritis temporalis* fehlinterpretiert, so dass eine frühzeitige – möglicherweise lebensrettende – Diagnose nicht erfolgen kann (Hijdra et al., 1987, Jakobsson et al., 1996, Tolias and Choksey, 1996).

Zur Einteilung des Schweregrades einer Subarachnoidalblutung stehen sowohl die Hunt und Hess-, als auch die *World Federation of Neurosurgical Societies* (WFNS)-Einteilung, welche mit der Glasgow Coma Scale (GCS) kombiniert wird, zur Verfügung. Bezüglich der Hunt und Hess-Einteilung erfolgt bei dem Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer schweren Arteriosklerose, einer arteriellen Hypertonie, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung oder eines schweren in der Angiographie nachweisbaren Vasospasmus die Einstufung in die nächst schlechtere Kategorie.

WFNS-Grad	Glasgow Coma Scale	Motorisches Defizit
I	15	nicht vorhanden
II	13 – 14	nicht vorhanden
III	13 – 14	vorhanden
IV	7 – 12	vorhanden oder nicht vorhanden
V	3 – 6	vorhanden oder nicht vorhanden

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrads einer SAB anhand der WFNS-Klassifikation und der Glasgow Coma Scale (Teasdale and Jennett, 1974, Teasdale et al., 1988)

Stadium	Bewusstsein	Klinisches Bild
Grad 0	wach	Asymptomatisch/inzidentell
Grad 1	wach	Asymptomatisch oder geringe Kopfschmerzen/diskrete Nackensteifigkeit
Grad 1a	wach	Keine meningeale Reaktion, aber mit festem neurologischen Defizit
Grad 2	Wach	Mäßige bis schwere Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, kein neurologisches Defizit mit Ausnahme von Hirnnervenparesen
Grad 3	somnolent	Verwirrtheit oder mildes fokales neurologisches Defizit
Grad 4	soporös	Mäßige bis schwere Hemiparese, beginnende Dezerebrationssymptomatik, vegetative Störungen
Grad 5	tiefes Koma	Dezerebrationszeichen, Streckkrämpfe, moribundes Erscheinungsbild

Tabelle 2: Einteilung des Schweregrads einer SAB anhand der Klassifikation nach Hunt und Hess (Hunt and Hess, 1968)

1.4 Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung stellt die kraniale Computertomographie (cCT) ohne Kontrastmittel den Standard zu Beginn der Diagnostik dar (Edlow and Caplan, 2000). Das frische Blut kommt hierbei hyperdens in den üblicherweise hypodensen Arealen der Liquorräume zur Darstellung (Abbildung 1, Pfeil).

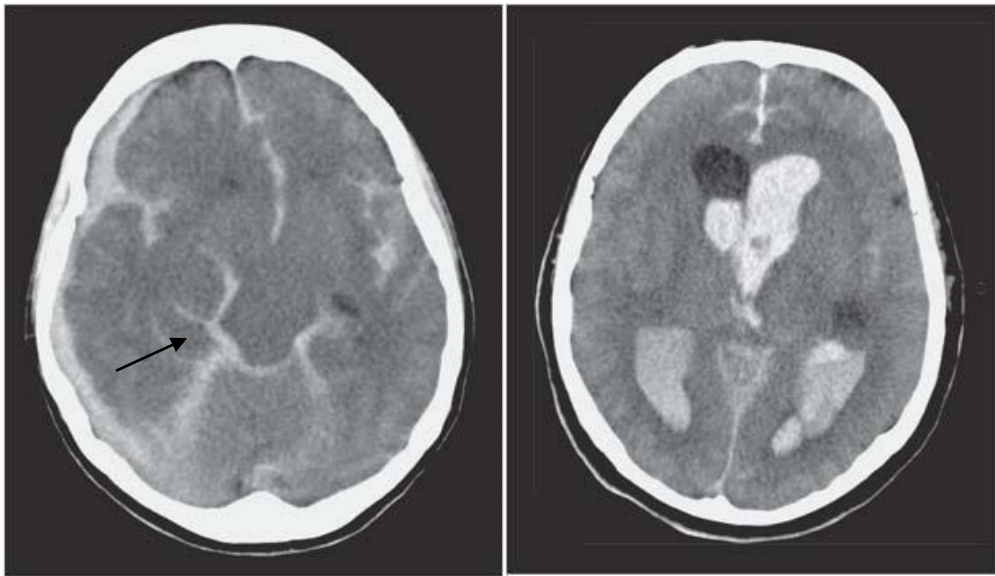


Abbildung 1: SAB mit akutem Subduralhämatom bzw. intraventrikulärem Hämatom (Spendel, 2008)

Ausmaß und Verteilung der Blutung können manchmal einen ersten Hinweis auf die Lokalisation des Aneurysmas geben. Um das Ausmaß der Blutung zu kategorisieren, kann man den sogenannten Fisher-Score zur Einteilung verwenden. Dieser Score teilt die SAB in vier verschiedene Schweregrade ein, wie in nachfolgender Tabelle dargestellt wird.

Fisher-Score	cCT-morphologisches Korrelat
I	Kein subarachnoidales Blut sichtbar
II	Diffuse oder vertikale Auflagerungen (interhemisphärisch, basale Zisterne)
III	Lokalisierte Koagel größer als 3 x 5 mm und / oder vertikale Auflagerungen von > 1 mm Dicke
IV	Intrazerebrale oder interventrikuläre Blutung mit diffuser oder fehlender subarachnoidaler Komponente

Tabelle 3: Klassifikation des Ausmaßes der Subarachnoidalblutung in der kranialen Computertomographie (Fisher et al., 1980)

Die Sensitivität dieser Untersuchung ist mit 90-95% in den ersten 24 Stunden hoch, sinkt jedoch im Verlauf der nächsten Tage. So beträgt die Sensitivität nach drei Tagen 80%, nach einer Woche 50% und nach zwei Wochen nur noch 30% (Kassell et al., 1990, van Gijn and van Dongen, 1982). Falsch negative Befunde können hier insbesondere bei einem zu kleinen Blutvolumen und einer vorhandenen Anämie mit einem Hämatokrit von kleiner als 30% auftreten (Edlow, 2005).

Bringt die cCT-Untersuchung nicht den Nachweis einer Subarachnoidalblutung, sollte bei weiter bestehendem klinischen Verdacht als nächste diagnostische Maßnahme eine Lumbalpunktion durchgeführt werden (Schievink, 1997).

Auch die Magnetresonanztomographie (MRT) kann zum Nachweis einer SAB herangezogen werden. In den ersten Tagen nach Blutung können durch sogenannte Flair-Sequenzen ähnlich sensitive Ergebnisse zur Blutungsdarstellung wie beim CT erreicht werden (Fiebach et al., 2004). Nach ein paar Tagen, wenn die Sensitivität der CT-Aufnahmen sinken, ist der Nachweis einer vorhandenen Blutung durch ein MRT – vor allem mit Flair-Sequenzen und T2* gewichteten Gradientenecho – sogar wahrscheinlicher (Mitchell et al., 2001).

Aufgrund der besseren Verfügbarkeit, Durchführbarkeit und niedrigeren Kosten ist das CT dem MRT als Standardmethode zum Nachweis einer SAB jedoch immer noch vorzuziehen (Raabe et al., 2005, van Gijn et al., 2007).

Steht die Diagnose der SAB nach durchgeführter Diagnostik fest, müssen im Anschluss die hirnversorgenden Arterien angiographisch dargestellt werden. Als Standarduntersuchung

zum Nachweis eines oder multipler Aneurysmen gilt die digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Risiken – wie beispielsweise ein zerebraler Infarkt, das Versagen der Nieren oder die Bildung eines Pseudoaneurysmas an der Punktionsstelle – sind sehr gering. Studien zeigten, dass die Rate für bleibende neurologische Schäden bei circa 0,5% und die Mortalitätsrate dieser Untersuchung sogar bei weniger als 0,1% lag (Schievink, 1997). Die Sensitivität des Nachweises rupturierter Aneurysmen liegt bei Durchführung dieser Methode bei circa 93% (Chappell et al., 2003). Die angiographische Untersuchung wird in erster Linie zur Identifizierung vorhandener Aneurysmen durchgeführt. Darüber hinaus dient sie jedoch auch dazu, die anatomische Konfiguration und die Beziehung zwischen Aneurysmahals und Trägergefäß darzustellen. Diese Erkenntnis ist die Grundlage für die optimale Therapieentscheidung zwischen operativer oder endovaskulärer Behandlung des Aneurysmas (Raabe et al., 2005, van Gijn et al., 2007).

Die CT-Angiographie stellt eine weniger invasive Nachweismöglichkeit für Aneurysmen dar und wird in zunehmendem Maße zur Diagnosesicherung herangezogen. Eine hohe Sensitivität und Spezifität kann bei Aneurysmen mit einem Durchmesser ab 2-3 mm erreicht werden (Dammert et al., 2004). Ein Vorteil dieser Untersuchung liegt in der Kombinationsmöglichkeit und so schnellen Verfügbarkeit mit der zur Diagnosesicherung notwendigen cCT-Untersuchung. Es ist jedoch ein hoher Aufwand bei der Bildnacharbeitung nötig. Bei der Trennung zwischen Gefäß- und Knochenstrukturen können darüber hinaus Schwierigkeiten auftreten. Ferner kann auch im hohen Kontrastmittelverbrauch ein Nachteil dieser Untersuchungsmethode gesehen werden (Raabe et al., 2005). Als Alternative zur konventionellen Angiographie bietet sich auch die Magnetresonanztomographie (MR)-Angiographie an. Dieses Verfahren ist eine Methode, um hochauflösende Gefäßdarstellungen zu ermöglichen, mit denen ebenfalls zuverlässig Aneurysmen über 3mm Durchmesser erkannt werden können (Mallouhi et al., 2003).

Die Untersuchung mittels MRT bietet den Vorteil, dass der Patient keiner Strahlenbelastung ausgesetzt ist und kein Kontrastmittel benötigt wird. Man hat hier außerdem die Möglichkeit, thrombosierte Aneurysmen bzw. Aneurysmateile darzustellen - im Gegensatz zur konventionellen Angiographie, bei der nur durchströmte Lumina abgebildet werden. Für Patienten mit einem hohen Risiko Aneurysmaträger zu sein, ist die MR-Angiographie demnach eine geeignete Screeningmethode (Curnes et al., 1993, Pertuiset et al., 1989,

Raabe et al., 2005, van Gijn et al., 2007). In der Notfallsituation ist jedoch die MR-Angiographie als zeitintensives und aufwendiges Verfahren hingegen nur begrenzt sinnvoll. Das Monitoring sedierter und intubierter Patienten ist hier nur mit einem großem Aufwand gewährleistet (Raabe et al., 2005, van Gijn et al., 2007). Aufgrund dieser Erwägungen gilt die konventionelle Angiographie immer noch als best practice. CCT- als auch die MR-Angiographie sind Alternativen, wenn die Geräteausstattung und die Erfahrung des Untersuchers es zulassen, die gleichen Qualitätskriterien der DSA zu erfüllen (Raabe et al., 2005, Schievink, 1997).

1.5 Therapie

Hat ein Patient eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung erlitten, liegt zunächst das vorrangige Ziel der Therapie in der dauerhaften Ausschaltung des Aneurysmas, um eine Prognose bestimmende Rezidivblutung zu verhindern. Hierzu stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Mittel der Wahl war ab 1937 das sogenannte Clipping. Hier wurde von Dandy erstmals ein Aneurysmahals mittels McKenzie Clip verschlossen und bis heute wurde dieses OP-Verfahren immer weiter entwickelt (Johnston et al., 2000). Zur Durchführung dieser chirurgischen Therapie wird zunächst eine Kraniotomie des Patienten durchgeführt. Die Größe und Lage des zu behandelnden Aneurysmas bestimmen den operativen Zugang. In mikrochirurgischer Technik gelangt man über den Subarachnoidalraum zu dem Aneurysma. Unter Schonung der umliegenden Strukturen wird dieses dann mittels Titan-Clip parallel zum tragenden Gefäß ausgeschaltet, um eine Perfusion innerhalb des Aneurysmas und damit die Gefahr der Reruptur zu unterbinden.

Guglielmi führte 1991 die Spiralembolisation ein und verwendete hierzu die noch heute verwendeten Platin-Coils (Guglielmi et al., 1991). Dieses sogenannte „Coiling“ kann direkt im Anschluss an die diagnostische Panangiographie über die liegende Schleuse durchgeführt werden. Transfemoral wird über einen Führungskatheter ein Mikrokatheter bis zu dem Aneurysma vorgeschoben und unter angiographischer Kontrolle elektrolytisch lösliche Coils in das Lumen des Aneurysmas eingebracht. Das Coiling des Aneurysmas führt zu einer lokalen Thrombose und soll so eine Reruptur verhindern. Um eine eventuell entstandene Rekanalisation eines Aneurysmas nicht zu übersehen, müssen Kontrollangiographien üblicherweise sechs Monaten bzw. zwei Jahren nach Primärtherapie durchgeführt werden (Raabe et al., 2005).

Die Entscheidung über das Therapieverfahren wird in Kommunikation zwischen Neurochirurgen und Neuroradiologen getroffen und hängt von der Morphologie, Zugänglichkeit und Lokalisation des Aneurysmas, dem klinischen Zustand des Patienten und möglicher Begleiterkrankungen ab.

1.6 Verlauf, Komplikationen, intensivmedizinische Besonderheiten und klinisches Outcome

Patienten, die eine Subarachnoidalblutung erlitten haben, müssen nach der Krankenhausaufnahme intensivmedizinisch betreut werden. Der Verlauf der Krankheit wird nach dem initialen Ereignis – neben allgemeinen Komplikationen wie z.B. Wundinfektionen oder Pneumonien - durch drei spezifische Komplikationen bestimmt. CCT Verlaufskontrollen geben hier am besten Aufschluss über ihr Auftreten. Daher kommt diese Methode im Verlauf des stationären Aufenthaltes häufig zum Einsatz (Raabe et al., 2005).

Rezidivblutung: Das anfängliche Hauptrisiko nach SAB besteht in der Gefahr einer Rezidivblutung. Das Rezidiv-Risiko einer erneuten Blutung liegt am Tag des initialen Ereignis bei 4%. Nach zwei Wochen beträgt das Risiko 19 % und im ersten halben Jahr nach dem Ereignis kumulativ bei 50% (Broderick et al., 1994). Rezidivblutungen treten häufiger bei Patienten auf, welche sich initial bereits in einem schlechteren klinischen Zustand befanden. Eine Mortalitätsrate von 64,5 % bis 80 % im Falle einer Rezidivblutung verdeutlicht, wie wichtig die schnelle Behandlung eines Aneurysmas mittels Clipping oder Coiling ist (Fujii et al., 1996, Laidlaw and Siu, 2002, Rosenorn et al., 1987).

Vasospasmus: Neben der Rezidivblutung stellt der Vasospasmus eine typische, schwerwiegende Komplikation dar. Mit dem Auftreten dieser Komplikation ist in der Regel nicht vor dem dritten Tag zu rechnen. Der Erkrankungsgipfel liegt hier um den vierten und neunten Tag. Intrakranielle Perfusionsstörungen, verursacht durch arterielle Gefäßspasmen, können schwerwiegende neurologische Ausfälle hervorrufen, welche sich beispielsweise in Form von Paresen oder Sprachstörungen zeigen. Hier spricht man dann von einem symptomatischen Vasospasmus bzw. einem verzögerten ischämischen neurologischen Defizit. Bei 70% der Patienten sind angiographisch Vasospasmen nachweisbar, wohingegen nur 20-30% eine Symptomatik dabei aufweisen (Weir et al., 1999). Trotz verschiedener Therapieoptionen erleiden circa 50% der Patienten mit Vasospasmen einen vasospastisch verursachten Hirninfarkt (Mayberg et al., 1994).

Erhöhte Flussgeschwindigkeiten in der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) dienen der Diagnostik dieser Komplikation. Therapeutisch kommt zunächst zur Prophylaxe ischämischer Ausfälle bei allen Patienten der Calcium-Antagonist Nimodipin zum Einsatz, dessen genauer

Wirkmechanismus bei diesem speziellen Krankheitsbild unklar ist. Eine Erhöhung der Ischämietoleranz wird diskutiert. Die Therapie sollte gleich nach Diagnosesicherung beginnen. Die Verabreichung erfolgt wenn möglich oral, kann aber auch über einen zentralen Zugang intravenös appliziert werden. Als unerwünschte Nebenwirkung können eine arterielle Hypotonie, temporäre hepatobiliäre Störungen und gastrointestinale Störungen, z.B. ein Ileus, auftreten (Raabe et al., 2005).

Als weitere Therapieoption bei diagnostizierten Vasospasmus kommt die sogenannte Triple-H-Therapie zum Einsatz. Bestandteil dieser Therapie ist die „Hypertensive, Hypervolämische Hämodilution“. Voraussetzung hierfür ist die vorherige Ausschaltung des zugrundeliegenden Aneurysmas. Diese aggressive Form der Therapie verursacht in 20-30% Nebenwirkungen wie beispielsweise ein Lungenödem, ein Hirnödem oder Elektrolytstörungen. Folglich müssen die Patienten hierbei zur Überwachung intensivmedizinisch betreut werden. Darüber hinaus sollte ein invasives Kreislaufmonitoring durchgeführt werden. Als weitere Möglichkeiten zur Therapie eines Vasospasmus stehen interventionelle Verfahren, wie die transluminale Angioplastie mit Ballondilatation oder die lokale intraarterielle Applikation von starken, kurzwirksamen Vasodilatoren wie Papaverin oder Nimotop zur Verfügung (Raabe et al., 2005).

Hydrozephalus: 20-40% der Patienten bilden nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung einen Hydrozephalus aus, welcher ebenfalls Antrieb und Wachheit der Patienten verschlechtern kann (Sethi et al., 2000). Ein Hydrozephalus entsteht entweder durch Verklebung der Arachnoidalzotten durch korpuskuläre Blutbestandteile (Hydrozephalus malresorptivus) oder durch die mechanische Blockade der Liquorabflusswege durch Blutclots (Hydrozephalus occlusus). Eine Entstehung ist akut innerhalb kürzester Zeit, aber auch chronisch erst nach Wochen möglich; gleichermaßen ist hingegen auch eine spontane Rückbildung nicht ausgeschlossen (Sethi et al., 2000, Steinke et al., 1987).

Der Hydrozephalus wird in der Akutphase mit einer externen Ventrikeldrainage (EVD) behandelt, hierdurch kann therapeutisch Liquor abgeleitet werden und gleichzeitig der intrazerebrale Druck kontinuierlich gemessen werden. Auch eine Lumbaldrainage (LD) kann zur Entlastung eines Hydrozephalus im Verlauf eingesetzt werden. Bei persistierender Symptomatik wird eine dauerhafte Liquordrainage, ein sogenannter ventrikulo-peritonealer Shunt (VP-Shunt), angelegt. Der Liquor wird dabei zur Entlastung in den Peritonealraum

abgeleitet. Er wird in circa 12 bis 14% der Fälle notwendig (Dehdashti et al., 2004, Dorai et al., 2003).

Zur einheitlichen Darstellung des Zustandes der Patienten bzw. des therapeutischen Aufwandes auf einer Intensivstation (ITS) stehen verschiedene Score Systeme zur Verfügung.

Das Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) wurde 1974 von Cullen entwickelt. Ursprünglich bestand dieses aus 57 therapeutischen, diagnostischen und pflegerischen Maßnahmen (Cullen et al., 1974). Zur Anpassung an geänderte Therapiekonzepte wurde der TISS-Score 1983 revidiert und umfasst nun 76 Punkte (Keene and Cullen, 1983). Zuletzt wurde 1996 von Miranda eine überarbeitete Version, der sogenannte TISS-28-Score, veröffentlicht. Durch Reduzierung auf 28 erfasste therapeutische Maßnahmen wurde der Score vereinfacht. Jede Maßnahme wird mit einem Punktwert von bis zu maximal acht Punkten versehen. Die Summe der Punkte für jeweils 24 Stunden ergibt dann den täglich registrierten Score-Wert für jeden Patienten. Die Höhe des Punktwertes des TISS Scores verdeutlicht den therapeutischen Aufwand und lässt somit auch Schlüsse auf die Schwere und Prognose des jeweiligen Krankheitsbildes zu (Miranda et al., 1996).

1984 wurde der Simplified Acute Physiology Score (SAPS) entwickelt. Der SAPS entstand aus dem APACHE Score, ein weniger zeitaufwändiges und einfacheres Score System, anhand dessen die Schwere einer Erkrankung von Intensivpatienten eingeschätzt werden kann (Le Gall et al., 1984). Durch eine Überarbeitung 1993 entwickelte man den heute verwendeten SAPS II Score. Der SAPS II Score enthält 17 Variablen. Diese werden pro 24 Stunden nach Aufnahme einer Bewertung mit Punkten unterzogen (Le Gall et al., 1993).

Der Zustand der Patienten bei Entlassung kann anhand der Glasgow Outcome Scale (GOS) festgehalten werden. Der GOS wurde 1975 von Jennett und Bond entwickelt und wird zur standardisierten Beurteilung der Patienten nach Subarachnoidalblutung herangezogen. Die Patienten werden abhängig vom physischen und neuropsychologischen Zustand in fünf Grade eingeteilt, wie die nachfolgende Tabelle zeigt.

GOS	Klinik
I	Tod
II	Persistierender vegetativer Zustand
III	Schwere Behinderung (bei Bewusstsein, aber behindert)
IV	Mäßige Behinderung (behindert, aber unabhängig)
V	Gute Erholung

Tabelle 4: Klinische Klassifizierung nach der Glasgow Outcome Scale (Jennett and Bond, 1975)

Da der GOS letztlich nur eine grobe Einteilung bietet und der Interpretationsspielraum sehr groß ist, steht ergänzend die modified Rankin Scale (mRS) zur Verfügung. Sie besteht aus sieben Graden und ist somit – wie folgend dargestellt – detaillierter aufgebaut:

mRS	Klinik
0	Keine Symptome
I	Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptomen; Kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten
II	Geringgradige Funktionseinschränkung; Unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen
III	Mäßiggradige Funktionseinschränkung; Bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen
IV	Mittelschwere Funktionseinschränkung; Unfähig, ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen
V	Schwere Funktionseinschränkung; Bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit
VI	Tod

Tabelle 5: Klinische Klassifizierung nach der modified Rankin Scale (van Swieten et al., 1988)

1.7 Fragestellung und Ziele der Arbeit

In den letzten Jahren hat sich der Wissensstand der Subarachnoidalblutung im Bezug auf Hyperglykämien deutlich erweitert. Es konnte gezeigt werden, dass eine bestehende Hyperglykämie bei SAB mit schwerwiegenden, nicht nur neurologischen Komplikationen assoziiert ist. So kann eine bestehende Hyperglykämie beispielsweise mit einem symptomatischen Vasospasmus und einer schlechteren Prognose der Subarachnoidalblutung bzw. mit einem schlechteren klinischen Outcome der Patienten einhergehen und zu einer längeren Intensivaufenthaltsdauer führen (Alberti et al., 2000, Badjatia et al., 2005, Berek et al., 1992, Frontera et al., 2006, Lanzino et al., 1993, Schlenk et al., 2008).

Eine Stress-Hyperglykämie, also eine Hyperglykämie, die unter anderem durch die Erkrankung und die Umstände des Patienten während seines Krankenhausaufenthalts ausgelöst wird, hängt neben einer Vielzahl anderer Faktoren von Art und Schwere der Erkrankung sowie der vorhandenen Glukosetoleranz des Körpers ab. Diese akute Hyperglykämie wurde lange als physiologische Reaktion des Körpers in der akuten Stresssituation betrachtet, welche die Organe (z.B. das Gehirn) mit einer Insulin-unabhängigen Glukoseaufnahme bzw. Energiebereitstellung versorgt. Jedoch bleibt eine längerfristig gesteigerte Bereitstellung von Energie im Sinne einer katabolen Stoffwechsellage nicht ohne negative Konsequenzen für den Organismus. Negative Folgen können bis zu einem Multiorganversagen mit letalem Ausgang reichen. Diese Risiken bestehen unabhängig vom jeweiligen Ausgangszustand des Patienten (Lazzeri et al., 2009, Dungan et al., 2009).

Auch aus diesem Grund werden die Vorteile und Risiken einer intensivierten Insulintherapie bei intensivpflichtigen Patienten bereits seit Jahren diskutiert. Die von van den Berghe et al. veröffentlichte Studie „Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients“ zeigte eine starke Reduktion der Krankenhaus-Mortalität und Morbidität kritisch kranker Patienten auf einer chirurgischen Intensivstation durch eine möglichst normoglykämie Stoffwechsellage (Zielbereich: 4,4 – 6,1 mmol/l). Die Ergebnisse der Studie wurden positiv aufgenommen und zahlreichen Guidelines zugrunde gelegt (Dellinger et al., 2008, Rodbard et al., 2007). Viele nachfolgende Studien erbrachten einerseits bestätigende und andererseits ganz oder teilweise widersprechende Ergebnisse.

Verschiedene Meta-Analysen der letzten Jahre (Griesdale et al., 2009, Wiener et al., 2008) und auch die Nice-Sugar Studie (Finfer et al., 2009) konnten die positiven Effekte einer intensivierten Insulintherapie nicht nachweisen. Hierfür könnten unterschiedliche Faktoren eine Rolle spielen, wie beispielsweise das heterogene Patientengut auf meist internistischen Intensivstationen und unterschiedliche Studiendesigns. Des Weiteren bestanden bei den zahlreich durchgeführten Studien und Meta-Analysen unterschiedliche Zielwerte des Blutzuckers, sowohl im Bezug auf die intensivierte Therapie als auch im Bezug auf eine konventionelle Insulintherapie (Dellinger et al., 2008, Griesdale et al., 2009, van den Berghe et al., 2001). Auch die feststehende Grenze einer Hypoglykämie variierte in verschiedenen Studien und ergab so unterschiedliche Ergebnisse (Yang et al., 2009).

Abgesehen von diesen differierenden Aussagen gibt es jedoch zunehmende Hinweise, dass eine IIT positive Effekte auf Subgruppen kritisch Kranker haben kann. Vor allem Patienten, die auf einer chirurgischen Intensivstation behandelt werden (Griesdale et al., 2009, Wiener et al., 2008, Yang et al., 2009) sowie Patienten mit kardiovaskulären oder neurologischen Erkrankungen (Capes et al., 2001, Claassen et al., 2004, Frontera et al., 2006, Van den Berghe et al., 2005, van den Berghe et al., 2001) scheinen von dieser Form der Therapie zu profitieren.

Basierend auf den Erkenntnissen, dass vor allem Patienten auf chirurgischen Intensivstationen und hier selektierte Patientenuntergruppen von einer intensivierten Insulintherapie profitieren können, bezog sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit zunächst auf die Auswirkung eines erhöhten Blutzuckers bei Patienten mit einer Subarachnoidalblutung auf der interdisziplinär operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Leipzig. Diesbezüglich betrachteten wir allgemeine Komplikationen eines intensivmedizinischen Aufenthaltes, typische Komplikationen nach SAB, den Einfluss auf die Notwendigkeit von therapeutischen Maßnahmen und letztlich das Outcome der Patienten. Ziel war es, die Auswirkung eines steigenden Blutzuckers nicht nur auf dessen Höhe, sondern auch auf die Dauer der erhöhten Glukosewerte zu betrachten. Hierzu wurden die gesamten Blutzuckerwerte der jeweiligen Patienten als Blutzuckerfläche über einem Referenzwert von 4 mmol/l (BZFL4) zusammengefasst. Hierauf aufbauend wurden der Einfluss und die möglichen Effekte einer neu eingeführten intensivierten Insulintherapie ermittelt. Hypoglykämien sollten trotz intensivierter Therapie vermieden werden.

Abschließende Zielsetzung war es, anhand der neu eingeführten Therapie Rückschlüsse auf den optimalen Zielbereich einer Insulintherapie zu ziehen und so ggf. das bestmögliche Therapieregime für Patienten mit einer SAB festzulegen.

2 Material und Methode

2.1 Patientengut

In die nachfolgende Studie wurden Patienten, die zwischen August 2005 und März 2009 mit der Diagnose Subarachnoidalblutung in der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Leipzig stationär behandelt wurden, aufgenommen.

Im Vorfeld wurde die Studie durch die Ethikkommission geprüft und bewilligt (Anlage).

Voraussetzung zur Aufnahme waren die folgenden Einschlusskriterien:

Alle Patienten mussten die Volljährigkeit bereits erreicht haben und eine SAB musste durch ein cCT, eine Lumbalpunktion oder eine Angiographie bestätigt werden. Das Initialereignis der Blutung durfte dabei nicht mehr als drei Tage zurück liegen. Alle eingeschlossenen Patienten wurden mindestens drei Tage auf der Intensivstation behandelt.

Es wurden sowohl Patienten mit Aneurysmen, als auch Patienten ohne nachgewiesenes Aneurysma in die Studie aufgenommen. Zwischen den verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten, Clipping und Coiling, wurde in dieser Studie nicht weiter unterschieden.

Ausschlusskriterien waren zum einen eine traumatische SAB, zum anderen eine Liegedauer auf der ITS, die weniger als drei Tage betrug. Gründe hierfür waren z.B. Tod, Verlegung in ein anderes Krankenhaus/Abteilung oder Krankenhausentlassung.

Die Patientendaten unterteilten sich in einen retrospektiv und einen prospektiven betrachteten Teil, welche sich – wie im folgenden näher betrachtet – im Hinblick auf die durchgeführte Insulintherapie unterschieden. Alle Patienten, die ab dem 5. August 2005 behandelt wurden, gehörten der historischen Gruppe an, deren Daten retrospektiv gesammelt wurden. Ab Januar 2008 wurde dann die IIT als Bestandteil der Therapie auf der Intensivstation eingeführt und die behandelten Patienten, die zwischen Januar 2008 und März 2009 stationär behandelt wurden, wurden der prospektiven Gruppe zugeteilt. Es galten die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien für die beiden beschriebenen Gruppen.

2.2 Patientenmanagement

2.2.1 Allgemeines Management und Management der Komplikationen

Nach der Einlieferung des Patienten wurde die Blutungsursache durch eine zerebrale Angiographie identifiziert. Falls ein Aneurysma als Ursache gefunden wurde, musste eine Entscheidung über die Therapiemodalität – Kraniotomie und chirurgisches Clipping oder Coiling – getroffen werden. Diese Entscheidung wurde interdisziplinär zwischen den behandelnden Neurochirurgen und den Neuroradiologen, basierend auf den Chancen und Risiken jeder Therapiemöglichkeit, getroffen.

Nachdem die akute Therapie, in Form der Aneurysmaversorgung abgeschlossen war, war das nächste Therapieziel Komplikationen wenn möglich zu vermeiden oder frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Eines der Hauptziele war es, hypotensive Episoden zu vermeiden, indem ein normovolämer Flüssigkeitshaushalt mit einem zentralvenösen Druck zwischen 6 und 10 cm H₂O und ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) von 90 mmHg angestrebt wurden. Falls nötig, wurde der MAP durch moderate Volumengabe und individuell titrierte Vasopressoren, wie Noradrenalin und/oder Dobutamin angehoben.

Im Falle einer notwendigen Sedierung und Beatmung wurden Midazolam und Sufentanyl verwendet. Die wichtigsten Beatmungsparameter betrafen einen arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck zwischen 35 und 40 mmHg und einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck zwischen 100 und 120 mmHg. Arterielle Blutgasanalysen wurden routinemäßig alle acht Stunden oder je nach klinischer Notwendigkeit häufiger durchgeführt.

Grundsätzlich wurde allen Patienten ab einem GCS von <14 eine Liquordrainage angelegt, um den Hydrozephalus, als häufig zugrundeliegende Ursache für Bewusstseinstörungen, frühzeitig zu therapieren. Nach acht bis zehn Tagen wurde die externe Ventrikeldrainage, falls eine weitere Ableitung des Liquors nötig war, durch eine Lumbaldrainage ersetzt.

Zur Minimierung des Risikos von Gefäßspasmen wurde 60 mg Nimodipin alle vier Stunden über eine nasogastrale Sonde oder oral verabreicht. Die Entscheidung zu dieser Therapie basiert auf bereits veröffentlichten Empfehlungen zu diesem Thema (Mayberg et al., 1994,

Raabe et al., 2005). Sobald sich der Verdacht eines Vasospasmus bei korrelierender Klinik erhärtete, wurde unverzüglich eine Angiographie zur Klärung einer intraarteriellen Intervention oder eine intraarterielle Nimodipin-Infusion indiziert.

Weiterhin wurde der Kalorienbedarf auf 25 bis 45 kcal pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag angepasst. 50 bis 70% des täglichen Bedarfs wurden in Form von Kohlenhydraten verabreicht. Ein Ziel, welches so früh wie möglich angestrebt wurde, war die enterale Ernährung via Magensonde oder peroral. In diesem Zusammenhang wurden die Patienten nur periinterventionell parenteral ernährt. Diese Form der Nahrungsverabreichung wurde für maximal drei Tage aufrechterhalten.

Nach Entlassung der Patienten von der Intensivstation, wurden diese entweder auf eine neurochirurgische Normalstation oder direkt in eine Rehabilitationsklinik verlegt.

2.2.2 Blutglukosemanagement

Das Blutglukosemanagement der konventionell therapierten Gruppe (KTG) und der intensiviert therapierten Gruppe (ITG) erfolgte nach zwei ähnlichen Schemata mit unterschiedlichen Zielbereichen.

Zur therapeutischen Einstellung wurde der Blutzucker grundsätzlich vierstündlich mittels Blutgas- oder Laboranalyse gemessen. Sobald ein Patient hyperglykämie Werte aufwies, erfolgte eine intravenöse Behandlung mit Hilfe eines Insulin-Perfusors. Die Therapie wurde zunächst mit 2 IE Insuman Rapid pro Stunde begonnen, nach einer Stunde wurde die Dosis gegebenenfalls angepasst. Es wurden maximal 6 IE Insulin pro Stunde appliziert. Bei Beginn einer Insulintherapie oder nach Änderung der Insulindosis wurde der vierstündliche Kontrollrhythmus deutlich verkürzt.

Die regulären vier-stündlichen Glukosekontrollen fanden zu festgesetzten Zeiten statt.

Sowohl die konventionelle, also auch die intensivierte Therapie erfolgte unabhängig von der Art der Ernährung (parenterale-, Sonden- oder oraler Ernährung) des intensivpflichtigen Patienten.

In der KTG wurde eine Insulintherapie begonnen, sobald der Blutglukosespiegel 10 mmol pro Liter überstieg.

Die intensivierte Therapie zeichnete sich durch Insulingaben schon ab einem Wert von 6,1 mmol pro Liter aus, da eine strikte Normoglykämie mit einem Zielbereich zwischen 4,4 bis 6,1 mmol/l angestrebt wurde.

2.3 Datenerfassung

Um bei allen Patienten eine vollständige Datenerfassung zu gewährleisten, wurde ein spezieller „SAB Patientenbogen“ (Anlage) konzipiert, welcher in die Abschnitte *Allgemeine Daten*, *Aufnahmecharakteristik*, *Patientenverlauf* und *Entlassung/Verlegung* gegliedert wurde. Zur Einteilung des Initialzustandes der Patienten wurde der WFNS-Score und der GCS, für die Beurteilung der Blutungsstärke der Fisher-Score, sowie der TISS- und SAPS-Wert bei Aufnahme erhoben. Außerdem wurde der Blutzuckerwert bei Aufnahme, ein vorhandenes Aneurysma mit dazugehöriger Lokalisation und, falls geschehen, die Art und der Zeitpunkt eines operativen Eingriffes notiert.

Im Verlauf wurde unter anderem die Beatmungsform und die Dauer der Beatmung in Stunden, die Ernährungsart und -dauer, Vorhandensein, Art und Dauer einer externen Ableitung, Vasospasmen, sowie ausschließlich vasospastisch bedingte Infarkte festgehalten. Andere Infarkte, z.B. interventionell bedingt, wurden erfasst, aber in der Studie nicht berücksichtigt. Der Zustand bei Entlassung wurde durch die GOS bzw. mRS eingeteilt und die Dauer des ITS bzw. Krankenhausaufenthalt wurde notiert.

Die benötigten Daten, wie z.B. Arztbriefe, Röntgen- und CT Bilder waren im KIS gespeichert. Außerdem konnte dem *computer organized patient report assistant system* (COPRA) Informationen, wie z.B. die mehrmals täglich gemessenen Blutzuckerwerte, die eventuelle Drainageliegedauer, Art und Dauer der Ernährung und weitere wichtige Informationen (ausschließlich während des Aufenthaltes auf der ITS), entnommen werden.

Patienten mit fehlenden Daten oder unvollständigen Werten wurden aus der Studie wieder ausgeschlossen.

2.4 Die Bildung der Blutzuckerfläche

Die mehrmals täglich gemessenen Blutglukosewerte wurden während des gesamten ITS Aufenthaltes zur Dokumentation in das COPRA eingetragen.

Die Blutzuckerdatenerhebung erfolgte elektronisch. Ein für die Berechnung der Blutzuckerflächen programmiertes Computerprogramm hatte Zugriff auf alle Blutzuckerwerte, die im COPRA für jeden Patienten erfasst worden sind.

Wie in der unten stehenden Abbildung dargestellt, wurde für jeden Patient anhand aller dokumentierten Blutzuckerwerte und bezogen auf einen Referenzwert von 4 mmol/l eine Fläche der Blutglukosewerte über die gesamte Intensivstationsaufenthaltsdauer berechnet. Diese Fläche ergab sich durch Integralrechnung der Blutzuckerwerte im Verhältnis zur Zeit über den bestimmten Referenzwert mit der Einheit [mmol/l x time].

Die Größe der Fläche war somit abhängig von der Höhe der jeweiligen Blutzuckerwerte und, falls größer als der Referenzwert, von der Dauer des ITS -Aufenthaltes.

Diese berechnete Flächengröße steht für die Qualität der Blutzuckereinstellung während des Zeitraums auf der ITS. Der Wert dieser Fläche wurde sowohl verwendet, um das Verhältnis der Blutglukosewerte zu den verschiedenen Parametern und Scores darzustellen, als auch zum Vergleich der konventionell- und intensiviert therapierten Patienten.

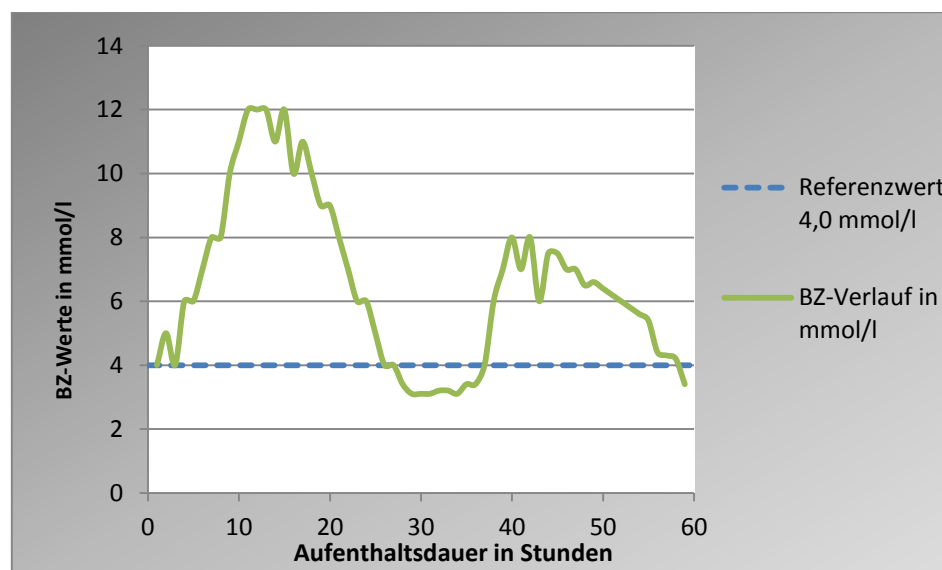


Abbildung 2: Darstellung der Blutzuckerwerte als Fläche über dem Referenzwert 4 mmol/l

2.5 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung der gesammelten Patientendaten und der Qualität der Blutzuckereinstellung, dargestellt durch die jeweilige Blutzuckerfläche, wurde das Programm SPSS (Version 15) und Microsoft Excel verwendet. Verschiedene statistische Methoden kamen hierbei zum Einsatz.

Einfache Zusammenhänge zwischen der BZFL4 und metrisch skalierten Parametern, wie z.B. der Beatmungsdauer, wurden mittels Korrelation und beigefügtem Graph dargestellt. Die Stärke eines Zusammenhangs ließ sich mit dem Korrelationskoeffizienten r bestimmen. Ein Korrelationskoeffizient von $\geq 0,4$ zeigte einen grundsätzlichen Zusammenhang und ein Koeffizient $\geq 0,7$ zeigte einen starken Zusammenhang. Anschließend wurde der Zusammenhang mittels linearer Regression weiter betrachtet. Hierdurch wird versucht eine abhängige Variable (z.B. die Beatmungsdauer) durch die unabhängige Variable (die Größe der Blutzuckerflächen) zu erklären. Diese lineare Regression konnte zusätzlich durch einen Interaktionsterm erweitert werden, um beispielsweise den Einfluss des Blutzuckers auf die Dauer einer kontrollierten Beatmung in direktem Zusammenhang mit dem WFNS-Score darzustellen. Bei jeder durchgeführten Regression wurde die Signifikanz, das 95% Konfidenzintervall, die Konstante (Schnittpunkt mit der y-Achse) und der dazugehörige B-Wert, welcher die Steigung der Regressionsgeraden darstellt, angegeben. Weiterhin wurde mit dem R-Quadrat das Bestimmtheitsmaß der jeweiligen Regression angegeben. Das Bestimmtheitsmaß quantifiziert wie gut die abhängige Variable durch die unabhängige Variable bestimmt werden kann.

Der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um beispielsweise die Blutzuckerflächenwerte mit nominal skalierten Parametern, wie die Frage nach einer Infektion, zu vergleichen. Hierbei wurden Ränge gebildet und anhand dessen die nominal skalierten Parameter gegenübergestellt.

Sollte eine Rangfolge der Blutzuckerflächengröße innerhalb ordinaler Größen, wie z.B. der Glasgow Outcome Scale, ermittelt werden, wurde der Kruskal-Wallis-Test zur Hilfe genommen.

Zum Vergleich von zwei nominal skalierten Parametern, z.B. Vergleich des Vorhandenseins von Infektionen beider Therapiegruppen, wurde eine Kreuztabelle angefertigt. Der Chi-Quadrat-Test zeigt die jeweils dazugehörige Signifikanz der Tabelle.

Grundsätzlich wurde die Signifikanz eines jeden Tests durch den p-Wert dargestellt. Ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt an, dass ein signifikantes Ergebnis vorliegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

Die demographische Charakteristik des untersuchten Patientenkollektivs war homogen und ohne signifikante Unterschiede.

Das Durchschnittsalter des gesamten Patientenkollektivs betrug 56,57 Jahre, wobei sich der Durchschnitt in der retrospektiv betrachteten Gruppe mit einem Alter von 56,85 von dem der prospektiv analysierten Gruppe mit 56,05 Jahre nicht relevant unterschied.

Die Geschlechterverteilung zeigte einen Überschuss an Frauen. Insgesamt waren 63,4 % der Patienten weiblich, wobei der Anteil in der konventionell therapierten Gruppe 61,0% betrug und in der intensiviert therapierten Gruppe 67,9%.

Wie in nachfolgenden Tabellen dargestellt, konnten sowohl für WFNS-, als auch für den Fisher Score vergleichbare Ergebnisse erfasst werden, die sich im Gruppenvergleich nicht wesentlich unterschieden.

Auch die Arten der Therapieverfahren, das interventionelle Coiling und das Clipping, waren in den beiden Datengruppen gleichermaßen verteilt, wie ebenfalls im Folgenden tabellarisch dargestellt wird.

WFNS						
	KTG		ITG		Alle Daten	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
I	43	41	27	48,2	70	43,5
II	17	16,2	11	19,6	28	17,4
III	5	4,8	4	7,1	9	5,6
IV	24	22,9	6	10,7	30	18,6
V	16	15,2	8	14,3	24	14,9
Gesamt	105	100	56	100	161	100

Tabelle 6: Verteilung des WFNS-Scores

Fisher						
	KTG		ITG		Alle Daten	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
I	4	3,8	2	3,6	6	3,7
II	14	13,3	4	7,1	18	11,2
III	41	39	23	41,1	64	39,8
IV	46	43,8	27	48,2	73	45,3
Gesamt	105	100	56	100	161	100

Tabelle 7: Verteilung des Fisher-Scores

OP Art						
	KTG		ITG		Alle Daten	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Coiling	52	49,5	21	37,5	73	45,3
Clipping	33	31,4	19	33,9	52	32,3
Coiling und Clipping	2	1,9	1	1,8	3	1,9
keine OP	18	17,1	15	26,8	33	20,5
Gesamt	105	100	56	100	161	100

Tabelle 8: Verteilung der Art des Therapieverfahrens

Hinsichtlich der Blutzuckerwerte zum Aufnahmezeitpunkt der Patienten betrug der Mittelwert in der konventionell behandelten Gruppe 7,67 mmol/l. Die Untersuchungen der intensiviert therapierten Patienten wiesen im Mittel einen initial gemessenen Blutzucker von 8,55 mmol/l auf. Folglich betrug der Mittelwert des initial gemessenen Blutzuckers des insgesamt betrachteten Patientenguts 7,98 mmol/l.

3.2 Auswirkung einer hyperglykämien Stoffwechsellage

In diesem Kapitel wird zunächst auf die Auswirkung eines erhöhten Blutzuckerwertes auf verschiedene klinische Parameter bzw. Komplikationen auf der ITS und anschließend auf das Outcome nach SAB eingegangen. Hier wurden die Patientendaten beider Gruppen zusammengefasst und gemeinsam ausgewertet.

3.2.1 Auswirkung auf klinische Verlaufsparemeter und die Therapie

Der folgende Abschnitt dieses Kapitels geht zunächst auf metrisch skalierte Verlaufs- und Therapieparameter ein, das heißt dass die Merkmalsausprägung in Form einer Zahl besteht und die Parameter eine Dimension, z.B. Tage, und einen Nullpunkt besitzen.

Im Anschluss folgt die Untersuchung nominal skalierten Parameter, deren Merkmalsausprägung sich hier in Form einer ja/nein Antwort darstellt.

3.2.1.1 Auswirkung auf metrisch skalierte Parameter

Die Relation der Blutzuckereinstellung, welche durch die Höhe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l dargestellt wird, zu metrisch skalierten Parametern wurde anhand von Korrelation und Regression gezeigt.

Vor der Durchführung der Korrelations- bzw. Regressionsanalysen erfolgte eine übliche Transformation nicht-normalverteilter Daten (Altman, 1990, Bland, 2000, Bortz, 2005, Sachs, 2006). Die rechtsschief verteilten Blutzuckerflächen (Abbildung 3, links) wurden mittels Wurzelfunktion transformiert, um so eine Normalisierung der Daten zu erreichen.

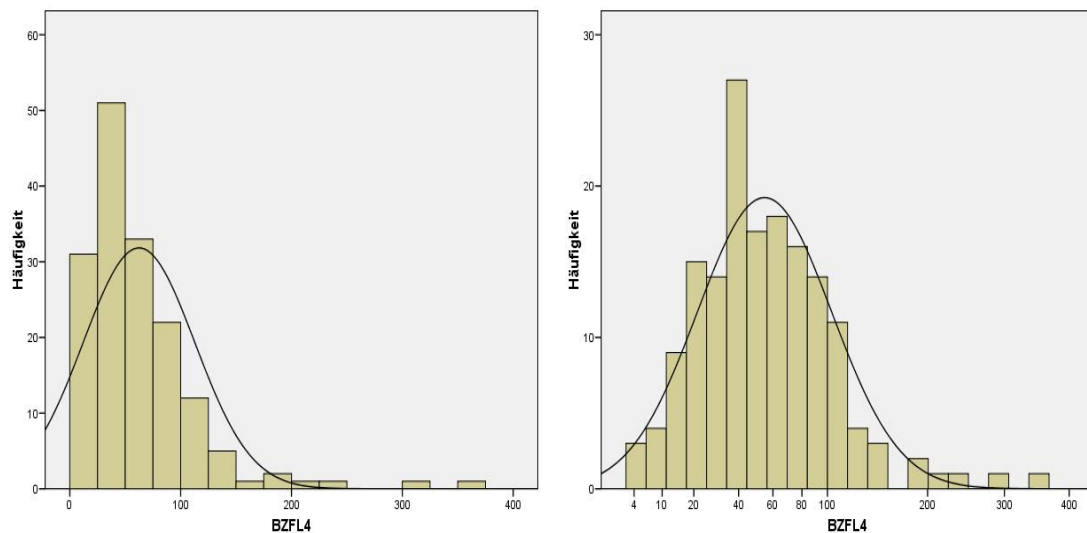


Abbildung 3: Transformation der rechtsschief verteilten Blutzuckerflächen (linke Abbildung) mittels Wurzelfunktion

Bei den hier untersuchten Parametern handelte es sich zum einen um Behandlungsmaßnahmen, wie z.B. das Anlegen einer Liquordrainage, die Durchführung einer invasiven Beatmung oder die Ernährung über eine Sonde und zum anderen um klinische Scores, die im Verlauf des ITS Aufenthaltes erhoben worden sind.

Um den Zusammenhang zwischen dem Blutzucker und den untersuchten Parametern aufzuzeigen, wurde grundsätzlich zunächst eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Unter der Bedingung, dass die untersuchten Parameter mit der Höhe des Blutzuckers korrelierten, erfolgte weiterhin eine lineare Regressionsanalyse entsprechend der unten genannten Modellgleichungen. Anschließend wurden die hierbei gewonnenen Modellfunktionen zur weiteren Analyse einer Regressionsdiagnostik unterzogen, um diese auf ihre Gültigkeit hin zu untersuchen. Es wurden in der Regel zwei Modellfunktionen untersucht, zum einen die mit den Originalwerten, zum anderen die mit den logarithmisch transformierten Werten (z. B. für die Zeit).

Die Auswirkungen einer steigenden Blutzuckerfläche auf die folgenden Parameter wurden anhand der Ergebnisse der Regressionen berechnet.

Folgende Modellgleichungen kamen zur Anwendung:

Für logarithmisch transformierten Daten galt:

$$y = 10^{\text{Konstante}} \times 10^{B \times \sqrt{\text{Fläche}}}$$

Für nicht logarithmisch transformierte (lineare) Daten galt:

$$y = \text{Konstante} + B \times \sqrt{\text{Fläche}}$$

Auswirkung auf die Therapiedauer mit einer Liquordrainage (EVD und LD)

Insgesamt wurden 116 von 161 Patienten (72%) mit einer Liquordrainage versorgt. Von diesen Patienten mit Liquordrainage wurden 114 Patienten (70,8%) eine EVD angelegt und 74 von 161 Patienten (46%) wurden anschließend mit einer Lumbaldrainage versorgt.

Zur Darstellung der Ergebnisse erfolgte zunächst eine logarithmische Transformation der Daten dieser erhobenen Therapieparameter.

Es besteht eine eindeutige Korrelation zwischen der Höhe der Blutzuckerfläche und einer Drainageliegedauer wie in der folgenden Tabelle zusammengefasst ist.

BZFL4		r	Konstante	B	p-Wert	95% Konfidenzintervall für B	R-Quadrat
	Drainage	0,67	0,764	0,051	<0,005	0,040 – 0,062	0,439
	EVD	0,56	0,783	0,032	<0,005	0,023 – 0,041	0,305
	LD	0,51	0,508	0,038	<0,005	0,023 – 0,053	0,251

Tabelle 9: Korrelation und lineare Regression von der Liegedauer einer Liquordrainage, EVD bzw. LD (Tage) und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l

Der Korrelationskoeffizient zeigt mit 0,67 einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der gesamten Liegedauer einer Liquordrainage. Auch anhand der durchgeführten linearen Regression konnte mit einer Signifikanz von $p < 0,005$ gezeigt werden, dass die Dauer der Liquordrainage-Liegezeit um circa 9 Tage steigt, wenn die Blutzuckerfläche von $20 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \times h$ auf $100 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \times h$ steigt ($B = 0,051$).

Das folgende Streudiagramm zeigt den Zusammenhang zwischen der Liquordrainage-Liegedauer und der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l. Auf der x-Achse ist die Blutzuckerfläche und auf der y-Achse die Drainage-Liegedauer in Tagen abgebildet.

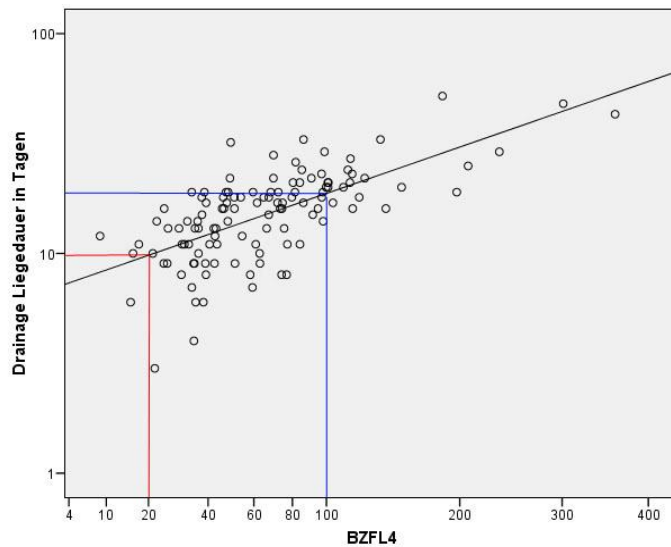


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der Liegedauer einer Liquordrainage (Tage)

Betrachtet man von den Patienten mit einer Liquordrainage nur die Patienten, die mit einer EVD behandelt wurden, ist auch hier erwartungsgemäß ein Zusammenhang anhand des Korrelationskoeffizienten von 0,56 zu erkennen. Wie in der Tabelle oben zusammengefasst, ist die lineare Regression mit dem Regressionskoeffizienten $B = 0,032$ ebenfalls signifikant. Veranschaulicht in folgendem Streudiagramm, steigt die Liegezeit einer EVD um 4 Tage, wenn die Blutzuckerfläche von $20 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \text{ xh}$ auf $100 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \text{ xh}$ steigt.

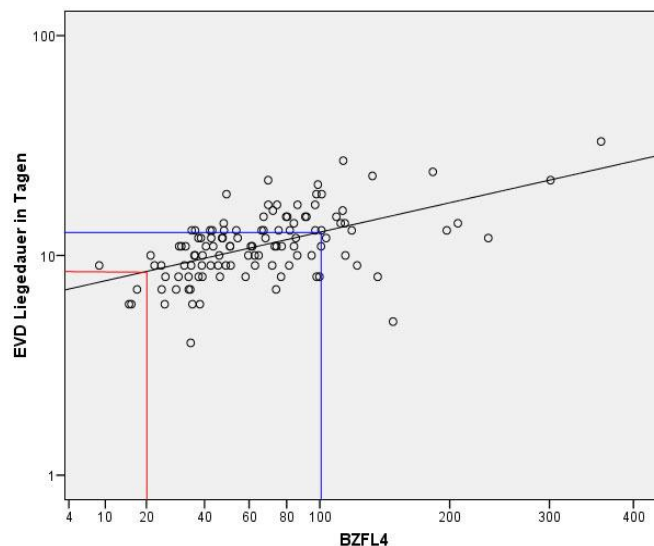


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der EVD Liegedauer (Tage)

Wie im folgenden Diagramm sichtbar, zeigen auch die Daten der Patienten, die mit einer LD versorgt worden sind, einen Zusammenhang zwischen der Liegedauer ihrer Drainage und dem Blutzucker. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,5. Auch die lineare Regression mit einem Koeffizient B von 0,038 zeigte signifikante Ergebnisse.

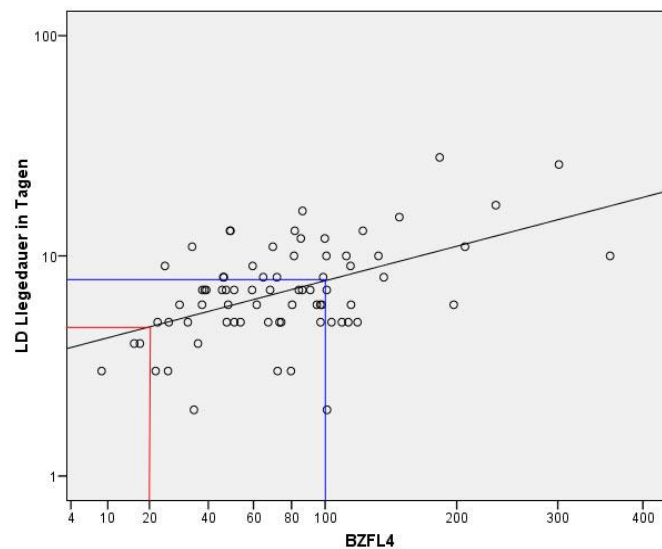


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der LD Liegedauer (Tage)

Auswirkung auf die Dauer einer Beatmung und Sondenernährung

Auch die Werte zur Beatmungsdauer in Stunden und zur Ernährung der Patienten über eine Magensonde korrelierten mit den Blutzuckerwerten und zeigten signifikante Ergebnisse der linearen Regression.

BZFL4		r	Konstante	B	p-Wert	95% Konfidenzintervall für B	R-Quadrat
	Beatmung	0,64	-95,615	31,995	<0,005	25,322 – 38,668	0,405
	Sonde	0,78	-12,679	3,34	<0,005	2,832 – 3,848	0,606

Tabelle 10: Korrelation und lineare Regression von der kontrollierten Beatmung (Stunden) bzw. Ernährung per Magensonde (Tage) und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l

Wie ebenfalls an dem folgenden Streudiagramm zu erkennen, konnte mit einem Korrelationskoeffizient von 0,64 ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Blutzuckerfläche über 4 mmol/l und der kontrollierten Beatmungsdauer gezeigt werden.

Die lineare Regression ergab einen Anstieg der Beatmungsdauer um 176 Stunden, bei einem Ansteigen der Blutzuckerfläche von $20 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \text{ x h}$ auf $100 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \text{ x h}$.

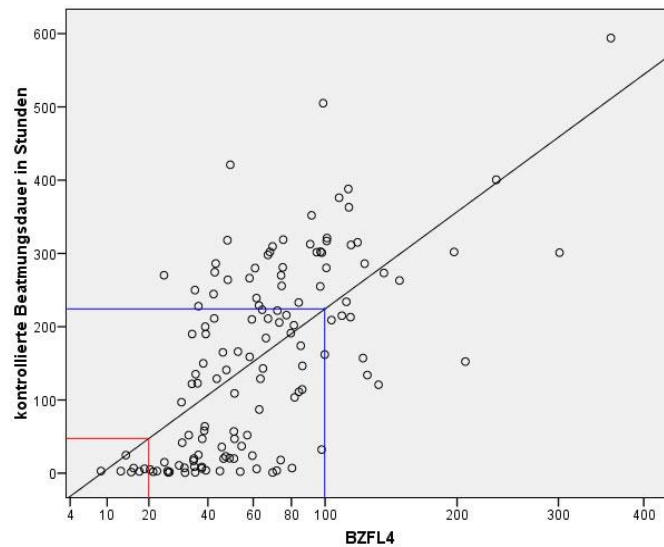


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der kontrollierten Beatmung (Stunden)

Die Ergebnisse der Ernährung über eine Magensonde sind ähnlich. Der Korrelationskoeffizient zeigt mit 0,78 einen sehr starken Zusammenhang und die signifikante lineare Regression gibt an, dass sich die Ernährung mittels Sonde um über 18 Tage (Regressionkoeffizient B = 3,34) verlängert, wenn die Blutzuckerfläche von $20 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \times h$ auf $100 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \times h$ ansteigt.

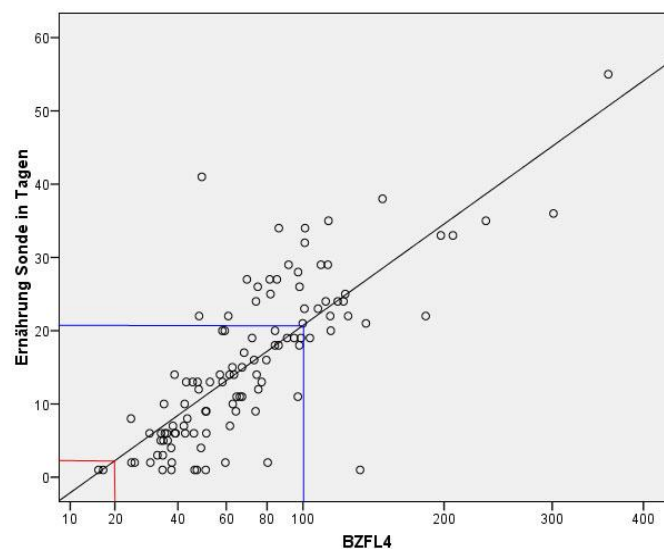


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der Ernährung per Magensonde (Tage)

Es wurden insgesamt 132 von 161 Patienten beatmet, was 82% entspricht. Ebenfalls wurden mit 111 Patienten mehr als die Hälfte (68,9%) der Patienten per Sonde ernährt.

Auswirkung auf die Liegedauer einer ICP-Sonde

Bei 116 von 161 Patienten (72 %) wurde eine Hirndruckmessung auf der ITS durchgeführt. Analog zu den Liquordrainagen erfolgte vor der Korrelation und Regression eine logarithmische Transformation der erhobenen Daten. Es zeigt sich ebenfalls ein starker Zusammenhang bei der Korrelation zwischen der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l und der ICP-Sonden-Liegedauer in Tagen ($r=0,589$). Wie im Folgenden tabellarisch dargestellt, zeigt auch die lineare Regression signifikante Ergebnisse, mit einem Anstieg der ICP-Sonden-Liegedauer um 5 Tage bei Ansteigen der Blutzuckerfläche von $20 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \times h$ auf $100 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \times h$.

BZFL4		r	Konstante	B	p-Wert	95% Konfidenzintervall für B	R-Quadrat
	ICP-Sonde	0,59	0,755	0,037	<0,005	0,028 – 0,047	0,341

Tabelle 11: Korrelation und lineare Regression von der Liegedauer einer ICP-Sonde (Tage) und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l

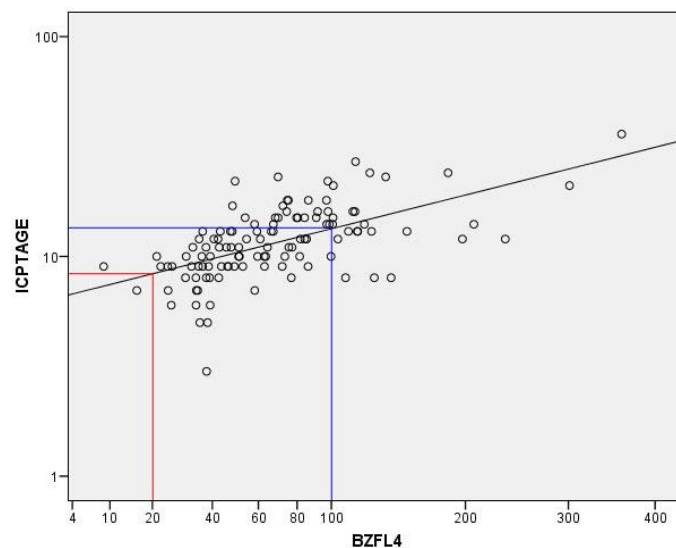


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der Liegedauer einer ICP-Sonde (Tage)

Auswirkung auf die Höhe des TISS- und SAPS-Score

Bei der Untersuchung der Korrelation und linearen Regression erfolgte abschließend noch die Analyse der Verlaufsparemeter TISS und SAPS, welche bei allen Patienten bei Aufnahme und im Verlauf ermittelt wurden. Hier konnte bei beiden Verlaufsparemetern mit einem Korrelationskoeffizienten von über 0,7 wiederum ein starker Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Blutzuckerflächen und dem Anstieg dieser Paremeter dargestellt werden.

BZFL4		r	Konstante	B	p-Wert	95% Konfidenzintervall für B	R-Quadrat
	TISS	0,71	-127,596	58,48	<0,005	49,331 – 67,638	0,497
	SAPS	0,703	-174,863	73,47	<0,005	61,833 – 85,109	0,491

Tabelle 12: Korrelation und lineare Regression von der Höhe des TISS- bzw. SAPS-Scores und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l

Die oben zusammenfassende Tabelle zeigt außerdem, dass auch hier in der linearen Regression mit einer Signifikanz von <0,005 bei Ansteigen der Blutzuckerfläche die Scorewerte der Patienten ebenfalls steigen. So steigt beispielsweise der TISS-Score um 323 Punkte bei gleichzeitigem Anstieg der Blutzuckerfläche von $20 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \times \text{h}$ auf $100 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \times \text{h}$.

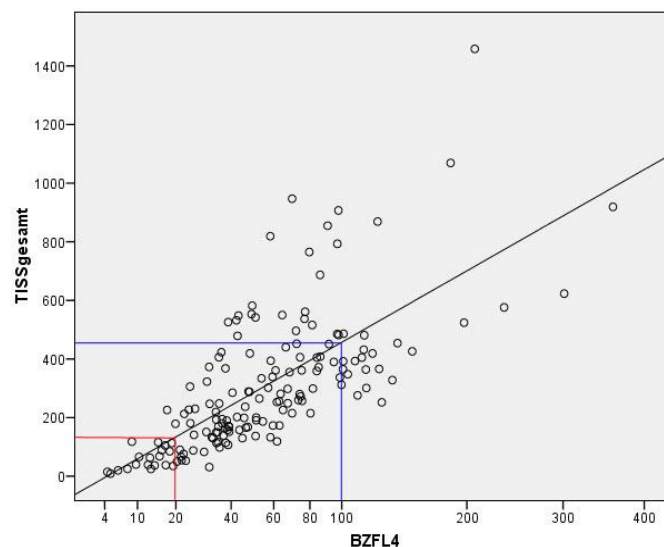


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und dem TISS-Score

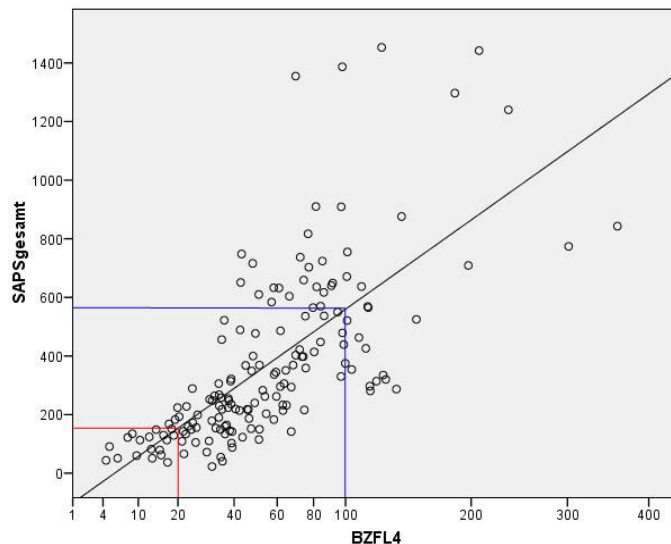


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und dem SAPS-Score

Auswirkungen des Blutzuckers in Interaktion mit Eingangsparametern

Im Folgenden wird die Auswirkung eines steigenden Blutzuckers unter Berücksichtigung verschiedener Eingangsparameter untersucht. Zunächst in Bezug auf den Fisher Score.

In die lineare Regression wurde hierfür sowohl der Fisher-Score, also auch ein Interaktionsterm, der sich durch Multiplikation des Fisher-Scores der Patienten mit dem dazugehörigen Wert der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert vier ergeben hat, eingebracht. Die Fläche des Blutzuckers wurde in gleicher Weise wie oben transformiert. Ebenso ist nach oben durchgeführter Regressionsdiagnostik die EVD-Liegedauer in Tagen logarithmisch transformiert.

Der Einfluss dieser Interaktion wird auf die Dauer des Tragens einer EVD und die Höhe des TISS-Scores im Verlauf beispielhaft dargestellt. Die Ergebnisse der linearen Regression sind zunächst in folgender Tabelle zusammengefasst.

			B	p-Wert	95% Konfidenzintervall für B	R-Quadrat
Fisher	EVD	Konstante	0,413	0,048	0,004 - 0,823	0,314
		BZFL4	0,081	0,003	0,028 - 0,134	
		Fisher	0,109	0,073	-0,010 - 0,228	
		BZFL4xFisher	-0,014	0,067	-0,029 - 0,001	
	TISS	Konstante	-433,969	<0,005	-715,021 - -152,917	0,507
		BZFL4	105,064	<0,005	62,157 - 147,970	
		Fisher	97,631	0,029	9,877 - 185,384	
		BZFL4xFisher	-14,353	0,027	-27,087 - -1,619	

Tabelle 13: Lineare Regression der EVD Liegedauer (Tage) bzw. des TISS-Scores und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l in Interaktion mit dem Fisher-Score

Ausgehend von den Ergebnissen der linearen Regression wird nun anhand folgender Berechnung der Einfluss des Fisher-Scores im Bezug auf den Blutzucker gezeigt.

Beispielrechnung anhand der EVD Liegedauer in Tage:

$$EVD [Tage] = 10^a \cdot 10^{b \cdot \sqrt{x}} \cdot 10^{c \cdot Fisher} \cdot 10^{d \cdot Fisher \cdot \sqrt{x}}$$

a= 0,413, b=0,081, c=0,109, d=-0,014, x=BZFL4

$$\underline{\underline{BZFL4 = 20 \frac{mmol}{l} xh \quad Fisher=2}}$$

$$EVD [Tage] = 10^{0,413} \cdot 10^{0,081 \cdot \sqrt{20}} \cdot 10^{0,109 \cdot 2} \cdot 10^{-0,014 \cdot 2 \cdot \sqrt{20}} = \underline{\underline{7.4}}$$

$$\underline{\underline{BZFL4 = 100 \frac{mmol}{l} xh \quad Fisher=2}}$$

$$EVD [Tage] = 10^{0,413} \cdot 10^{0,081 \cdot \sqrt{100}} \cdot 10^{0,109 \cdot 2} \cdot 10^{-0,014 \cdot 2 \cdot \sqrt{100}} = \underline{\underline{14.5}}$$

Differenz = 7 Tage

$$\underline{\underline{BZFL4 = 20 \frac{mmol}{l} xh \quad Fisher=4}}$$

$$EVD [Tage] = 10^{0,413} \cdot 10^{0,081 \cdot \sqrt{20}} \cdot 10^{0,109 \cdot 4} \cdot 10^{-0,014 \cdot 4 \cdot \sqrt{20}} = \underline{\underline{9.1}}$$

$$\underline{\underline{BZFL4 = 100 \frac{mmol}{l} xh \quad Fisher=4}}$$

$$EVD [Tage] = 10^{0,413} \cdot 10^{0,081 \cdot \sqrt{100}} \cdot 10^{0,109 \cdot 4} \cdot 10^{-0,014 \cdot 4 \cdot \sqrt{100}} = \underline{\underline{12.6}}$$

Differenz: = 3,5 Tage

Insgesamt kann anhand der Beispielrechnung gezeigt werden, dass sowohl bei Patienten mit einem Fisher-Score von zwei, als auch bei Patienten mit einem Fisher-Score von vier, die

EVD Liegedauer bei steigender Blutzuckerfläche zunimmt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Auswirkung eines steigenden Blutzuckers bei geringerer Blutungsausbreitung (Fisher=2) gravierender ist als bei Patienten mit größerem Blutungsausmaß (Fisher=4).

Beispielrechnung anhand der Höhe des TISS-Scores:

$$TISS\ Score = a + b \cdot \sqrt{x} + c \cdot Fisher + d \cdot Fisher \cdot \sqrt{x}$$

$$a = -433,969, b = 105,064, c = 97,631, d = -14,353, x = BZFL4$$

$$\underline{BZFL4 = 20 \frac{mmol}{l} xh} \quad \underline{Fisher=2}$$

$$TISS\ Score = -433,969 + 105,064 \cdot \sqrt{20} + 97,631 \cdot 2 + (-14,353) \cdot 2 \cdot \sqrt{20} = \underline{102,8}$$

$$\underline{BZFL4 = 100 \frac{mmol}{l} xh} \quad \underline{Fisher=2}$$

$$TISS\ Score = -433,969 + 105,064 \cdot \sqrt{100} + 97,631 \cdot 2 + (-14,353) \cdot 2 \cdot \sqrt{100} = \underline{524,9}$$

$$\text{Differenz} = \underline{422\ Punkte}$$

$$\underline{BZFL4 = 20 \frac{mmol}{l} xh} \quad \underline{Fisher=4}$$

$$TISS\ Score = -433,969 + 105,064 \cdot \sqrt{20} + 97,631 \cdot 4 + (-14,353) \cdot 4 \cdot \sqrt{20} = \underline{169,7}$$

$$\underline{BZFL4 = 100 \frac{mmol}{l} xh} \quad \underline{Fisher=4}$$

$$TISS\ Score = -433,969 + 105,064 \cdot \sqrt{100} + 97,631 \cdot 4 + (-14,353) \cdot 4 \cdot \sqrt{100} = \underline{433,1}$$

$$\text{Differenz:} = \underline{263\ Punkte}$$

Auch in Bezug auf den TISS-Score konnte gezeigt werden, dass in beiden „Fisher-Score Gruppen“ der ermittelte Score bei steigender Blutzuckerfläche ansteigt und die Auswirkung eines steigenden Blutzuckers bei Patienten mit einem niedrigeren Fisher-Score ebenfalls größer ist.

Anschließend soll in gleicher Weise der Einfluss des Alters auf die Auswirkung des Blutzuckers dargestellt werden.

In die lineare Regression wurde das Alter in Form eines Interaktionsterms, der sich durch Multiplikation des Alters der Patienten mit dem dazugehörigen Wert der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert vier ergeben hat, eingebracht.

Der Einfluss dieser Interaktion wird auf die Dauer einer kontrollierten Beatmung beispielhaft dargestellt. Die Ergebnisse der linearen Regression werden zunächst in der Tabelle 14 zusammengefasst:

Alter	Beatmung		B	p-Wert	95% Konfidenzintervall für B	R-Quadrat
		Konstante	-330,177	0,005	-556,298 - -104,056	
		BZFL4	65,022	<0,005	36,313 - 93,732	
		Alter	3,745	0,046	0,066 - 7,423	
		BZFL4xAlter	-0,522	0,022	-0,969 - -0,075	

Tabelle 14: Lineare Regression der kontrollierten Beatmung (Stunden) und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l in Interaktion mit dem Alter

Die lineare Regression zeigt signifikante Ergebnisse, welche anhand folgender Berechnung dargestellt werden.

Beispielrechnung anhand der kontrollierten Beatmung in Stunden:

$$\text{Beatmung [Std.]} = a + b \cdot \sqrt{x} + c \cdot \text{Alter} + d \cdot \text{Alter} \cdot \sqrt{x}$$

$$a = -330,177, b = 65,022, c = 3,745, d = -0,522, x = \text{BZFL4}$$

$$\text{BZFL4} = 20 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \text{ x h} \quad \text{Alter} = 60 \text{ Jahre}$$

$$\begin{aligned} \text{Beatmung [Std.]} &= -330,177 + 65,022 \cdot \sqrt{20} + 3,745 \cdot 60 + (-0,522) \cdot 60 \cdot \sqrt{20} \\ &= \underline{\underline{45,2}} \end{aligned}$$

$$\text{BZFL4} = 100 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \text{ x h} \quad \text{Alter} = 60 \text{ Jahre}$$

$$\begin{aligned} \text{Beatmung [Std.]} &= -330,177 + 65,022 \cdot \sqrt{100} + 3,745 \cdot 60 + (-0,522) \cdot 60 \cdot \sqrt{100} \\ &= \underline{\underline{231,5}} \end{aligned}$$

$$\text{Differenz} = \underline{\underline{186 \text{ Stunden}}}$$

$$\text{BZFL4} = 20 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \text{ x h} \quad \text{Alter} = 75 \text{ Jahre}$$

$$\text{Beatmung [Std.]} = -330,177 + 65,022 \cdot \sqrt{20} + 3,745 \cdot 75 + (-0,522) \cdot 75 \cdot \sqrt{20}$$

$$= \underline{66,4}$$

$$\underline{\text{BZFL4}} = 100 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \times h \quad \underline{\text{Alter}} = 75 \text{ Jahre}$$

$$\text{Beatmung [Std.]} = -330,177 + 65,022 \cdot \sqrt{100} + 3,745 \cdot 75 + (-0,522) \cdot 75 \cdot \sqrt{100}$$

$$= \underline{209,4}$$

Differenz: = 143 Stunden

Die Dauer der kontrollierten Beatmung in Stunden nimmt bei steigender Blutzuckerfläche sowohl im Alter von 60 Jahren als auch im Alter von 75 Jahren zu. Die Auswirkungen eines steigenden Blutzuckers sind im jüngeren Alter (60 Jahre) gravierender.

Abschließend soll in gleicher Weise der Einfluss eines steigenden WFNS-Scores auf die Auswirkung des Blutzuckers dargestellt werden.

In die lineare Regression wurde ebenfalls sowohl der WFNS-Score als auch ein Interaktionsterm, der sich durch Multiplikation des Scores der Patienten mit dem dazugehörigen Wert der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4mmol/l ergeben hat, eingebracht.

Der Einfluss dieser Interaktion wird auf die Dauer einer kontrollierten Beatmung und den TISS-Score dargestellt. Die Ergebnisse der linearen Regression sind zunächst in unten stehender Tabelle zusammengefasst.

			B	p-Wert	95% Konfidenzintervall für B	R-Quadrat
WFNS	Beatmung	Konstante	-209,403	<0,005	-301,151 - -117,655	0,468
		BZFL4	40,051	<0,005	28,632 - 51,470	
		WFNS	51,526	<0,005	18,732 - 84,320	
		BZFL4xWFNS	-4,062	0,044	-8,014 - -0,110	
	TISS Score	Konstante	-226,196	<0,005	-344,744 - -107,647	0,509
		BZFL4	74,320	<0,005	58,355 - 90,285	
		WFNS	48,120	0,056	-1,255 - 97,495	
		BZFL4xWFNS	-7,094	0,023	-13,205 - -0,982	

Tabelle 15: Lineare Regression der kontrollierten Beatmung (Stunden) bzw. des TISS-Scores und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l in Interaktion mit dem WFNS-Scores

Die folgenden Berechnungen verdeutlichen die signifikanten Ergebnisse der linearen Regressionen.

Beispielrechnung anhand der kontrollierten Beatmung in Stunden:

$$\text{Beatmung [Std.]} = a + b \cdot \sqrt{x} + c \cdot \text{WFNS} + d \cdot \text{WFNS} \cdot \sqrt{x}$$

$$a = -209,403, b = 40,051, c = 51,526, d = -4,062, x = \text{BZFL4}$$

$$\text{BZFL4} = 20 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \text{ x h} \quad \text{WFNS} = 3$$

$$\begin{aligned} \text{Beatmung [Std.]} &= -209,403 + 40,051 \cdot \sqrt{20} + 51,526 \cdot 3 + (-4,062) \cdot 3 \cdot \sqrt{20} \\ &= \underline{69,8} \end{aligned}$$

$$\text{BZFL4} = 100 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \text{ x h} \quad \text{WFNS} = 3$$

$$\begin{aligned} \text{Beatmung [Std.]} &= -209,403 + 40,051 \cdot \sqrt{100} + 51,526 \cdot 3 + (-4,062) \cdot 3 \cdot \sqrt{100} \\ &= \underline{223,8} \end{aligned}$$

$$\text{Differenz} = \underline{154 \text{ Stunden}}$$

$$\text{BZFL4} = 20 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \text{ x h} \quad \text{WFNS} = 5$$

$$\begin{aligned} \text{Beatmung [Std.]} &= -209,403 + 40,051 \cdot \sqrt{20} + 51,526 \cdot 5 + (-4,062) \cdot 5 \cdot \sqrt{20} \\ &= \underline{136,5} \end{aligned}$$

$$\text{BZFL4} = 100 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \text{ x h} \quad \text{WFNS} = 5$$

$$\begin{aligned} \text{Beatmung [Std.]} &= -209,403 + 40,051 \cdot \sqrt{100} + 51,526 \cdot 5 + (-4,062) \cdot 5 \cdot \sqrt{100} \\ &= \underline{245,6} \end{aligned}$$

$$\text{Differenz:} = \underline{109,1 \text{ Stunden}}$$

Insgesamt kann anhand der Rechnung gezeigt werden, dass sowohl bei Patienten mit einem WFNS-Score von drei, als auch bei Patienten mit einem WFNS-Score von fünf, die kontrollierte Beatmungsdauer in Stunden bei steigender Blutzuckerfläche steigt. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Auswirkung des steigenden Blutzuckers auf die Beatmung bei Patienten mit einem WFNS von drei stärker ist.

Beispielrechnung anhand der Höhe des TISS-Scores:

$$TISS\ Score = a + b \cdot \sqrt{x} + c \cdot WFNS + d \cdot WFNS \cdot \sqrt{x}$$

$$a = -226,196, b = 74,320, c = 48,120, d = -7,094, x = BZFL4$$

$$\underline{BZFL4 = 20 \frac{mmol}{l} xh} \quad \underline{WFNS = 3}$$

$$TISS\ Score = -226,196 + 74,320 \cdot \sqrt{20} + 48,120 \cdot 3 + (-7,094) \cdot 3 \cdot \sqrt{20} = \underline{155,4}$$

$$\underline{BZFL4 = 100 \frac{mmol}{l} xh} \quad \underline{WFNS = 3}$$

$$TISS\ Score = -226,196 + 74,320 \cdot \sqrt{100} + 48,120 \cdot 3 + (-7,094) \cdot 3 \cdot \sqrt{100} = \underline{448,5}$$

$$\text{Differenz} = \underline{293,1\ Punkte}$$

$$\underline{BZFL4 = 20 \frac{mmol}{l} xh} \quad \underline{WFNS = 5}$$

$$TISS\ Score = -226,196 + 74,320 \cdot \sqrt{20} + 48,120 \cdot 5 + (-7,094) \cdot 5 \cdot \sqrt{20} = \underline{188,1}$$

$$\underline{BZFL4 = 100 \frac{mmol}{l} xh} \quad \underline{WFNS = 5}$$

$$TISS\ Score = -226,196 + 74,320 \cdot \sqrt{100} + 48,120 \cdot 5 + (-7,094) \cdot 5 \cdot \sqrt{100} = \underline{402,9}$$

$$\text{Differenz:} = \underline{214,8\ Punkte}$$

Die Berechnung zeigt ebenfalls in beiden WFNS-Stufen einen steigenden TISS-Score bei steigender Blutzuckerfläche. Auch hier konnte gezeigt werden, dass die Auswirkung eines erhöhten Blutzuckers auf Patienten in WFNS-Stufe drei gravierender ist.

3.2.1.2 Auswirkung auf nominal skalierte Parameter

Bei den nominal skalierten, klinischen Verlaufsparemtern wurden anhand des Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich Ränge der Blutzuckerflächen gebildet.

Getestet wurde das Vorhandensein genereller Infektionen, wovon 68,3% der 161 Patienten betroffen waren. Bei den Patienten, die aufgrund einer Infektion behandelt wurden, handelte es sich in 65,5 % der Fälle um eine Pneumonie, in 46,4% um einen Harnwegsinfekt

(HWI) und in 42,7 % der Fälle um weitere Infektionen, wie z.B. eine Sepsis, Wundinfektionen, Infektionen an zentral venösen Kathetern und andere Infektionen.

Bei 49,7 % aller Patienten konnte eine typische Komplikation der SAB, das Auftreten von Vasospasmen, diagnostiziert werden. 60 % der Patienten mit Vasospasmen erlitten im Laufe des Aufenthaltes in der neurochirurgischen Klinik einen vasospastischen Infarkt; das sind 29,8 % aller Patienten. Weiterhin wurden auch die Blutzuckerverläufe der Patienten mit Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shunts untersucht. Ein solcher Shunt wurde bei 18% aller Patienten angelegt.

Die Ergebnisse des Mann-Whitneys-U-Testes, der gerade erwähnten Ereignisse wurden in folgender Tabelle zusammengefasst:

		N	25. Perzentile	Median	75.Perzentile	p- Wert
BZFL4	generell Infektionen					
	Ja	110	41,49	66,09	97,87	<0,005
	Nein	51	16,85	30,43	38,73	
	Pneumonie					
	Ja	72	48,55	74,64	110,35	<0,005
	Nein	89	20,78	34,78	56,35	
	HWI					
	Ja	51	39,2	76,81	104,09	<0,005
	Nein	110	28,49	42,4	69,79	
	weitere Infektionen					
	Ja	47	42,75	67,36	97,84	<0,005
	Nein	114	26,1	42,4	74,12	
	Vasospasmen					
	Ja	80	38,8	62,2	97,66	<0,005
	Nein	81	22,07	37,55	71,07	
	vasospastischer Infarkt					
	Ja	48	39,75	64,65	99,34	<0,005
	Nein	113	23,58	43,57	73,69	
	Shunt-Anlage					
	Ja	29	61,2	81,8	109,79	<0,005
	Nein	132	25,9	42,65	72,23	

Tabelle 16: Vergleich der Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l anhand nominal skalierten Parameter

Hier wird ersichtlich, dass die Patienten, welche im Verlauf ihres stationären Aufenthalts eine Infektion bekamen, Vasospasmen oder einen dadurch bedingten Infarkt erlitten oder

einen VP-Shunt angelegt bekommen haben, in allen Fällen mit einer eindeutigen Signifikanz höhere Blutzuckerränge zu verzeichnen hatten.

Im Folgenden werden zur Veranschaulichung die Boxplots dieser Ereignisse dargestellt. Grundsätzlich ist die Höhe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l auf der y-Achse dargestellt. Auf der x-Achse sind die jeweiligen Ereignisse, wie z.B. das Auftreten oder Nicht-Auftreten einer Infektion dargestellt.

Im ersten Boxplot ist ein deutlicher Unterschied der Blutzuckerflächenhöhe sichtbar. Patienten, die keine Infektion erlitten haben, verzeichnen einen Median von 30,43, wohingegen Patienten die eine Infektion, wie beispielsweise eine Pneumonie oder einen Harnwegsinfekt erlitten haben, mit 66,09 einen deutlich höheren Median aufweisen. Ausgehend von der 25. bzw. 75. Perzentile, ist auch ein deutlicher Unterschied im Interquartilsbereich mit einer Differenz zwischen den beiden Gruppen von 34,5 zu verzeichnen.

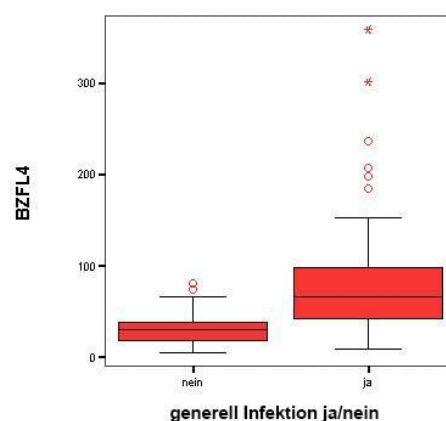


Abbildung 12: Boxplot: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Infektionen und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l

In Bezug auf Infektionen zeichnet sich auch bei den Pneumonien – als häufigste Form der Infektion dieses Patientenkollektivs – in der Einzelbetrachtung ein ähnliches Bild ab. Hier liegt der Median bei Patienten, die während ihres ITS Aufenthaltes eine Pneumonie entwickelt haben, bei 74,64. Patienten ohne Pneumonie haben eine Median von nur 34,78. Auch der Interquartilsbereich zwischen der 25. und 75. Perzentile ist bei den Patienten ohne eine Infektion des Lungenparenchyms deutlich geringer als bei Patienten mit solch einer Infektion.

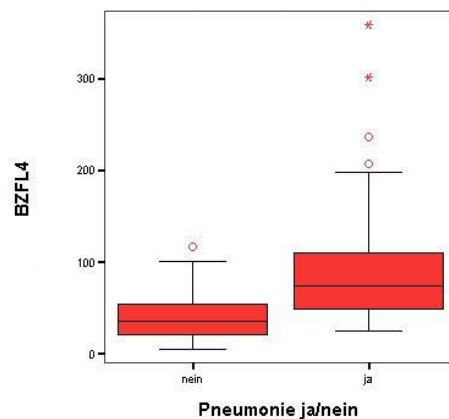


Abbildung 13: Boxplot: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Pneumonien und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l

Vergleicht man die Blutzuckerflächen in Bezug auf das Auftreten einer Harnwegsinfektion, sind auch hier sowohl der Median mit 76,81, die 25. Perzentile mit 39,2, als auch die 75. Perzentile mit 104,09 der Patienten mit einer aufgetretenen Harnwegsinfektion signifikant höher. Bei Patienten ohne Harnwegsinfekt während des stationären Aufenthaltes betrug der Median nur 42,4, die 25. Perzentile 28,49 und die 75. Perzentile 69,79. Dieser Unterschied in den Blutzuckerflächen ist im folgenden Boxplot veranschaulicht:

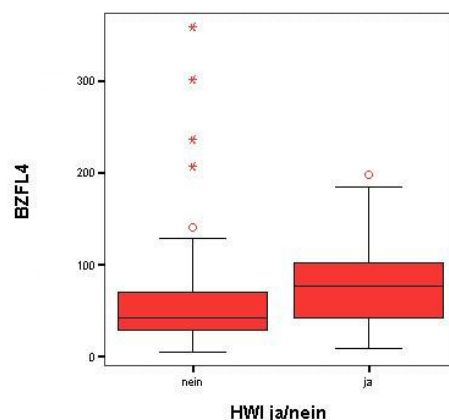


Abbildung 14: Boxplot: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Harnwegsinfektionen und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l

Ein ähnliches Bild zeigt der nächste Boxplot der „weiteren Infektionen“, wie beispielsweise Infektionen an zentralen Venenkathetern oder Wundinfektionen. Auch hier kann ein Unterschied der Blutzuckerflächen gezeigt werden. Während sich bei Patienten ohne

Infektion eine 25. Perzentile von 26,1, eine 50. Perzentile von 42,40 und eine 75. Perzentile von 74,12 zeigt, sind bei Patienten mit anderen Infektionen signifikant höhere Perzentile vorhanden (25. Perzentile: 42,75; 50. Perzentile: 67,36; 75. Perzentile: 97,84).

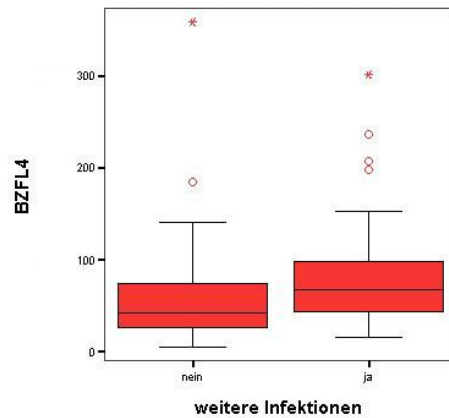


Abbildung 15: Boxplot: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von weiteren Infektionen und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l

Der nächste Boxplot veranschaulicht noch einmal näher das Auftreten von Vasospasmen im Bezug auf die Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l.

Der Median der Patienten mit Vasospasmen ist mit 62,20 höher, als der Patienten ohne aufgetretene Vasospasmen; hier betrug der Median 37,55.

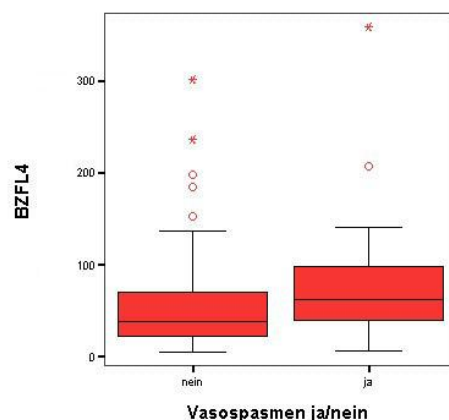


Abbildung 16: Boxplot: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vasospasmen und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l

Auch das Erleiden eines durch Vasospasmen bedingten Infarktes steht im Zusammenhang mit erhöhten Blutzuckerwerten, wie der folgende Boxplot nochmals verdeutlicht. Hier wird sichtbar, dass Patienten mit einem vasospastischen Hirninfarkt bei einem Median von 64,65 deutlich höhere Blutzuckerflächenwerte aufweisen als Patienten, die keinen Infarkt erlitten haben (Median von 43,57). Ebenfalls ist ein deutlicher Unterschied in Bezug auf die 75. Perzentile zu erwähnen. Diese betrug bei Patienten mit Infarkt 99,34, wohingegen 75% der Patienten ohne vasospastischen Infarkt unterhalb einer Blutzuckerflächengröße von 73,69 blieben.

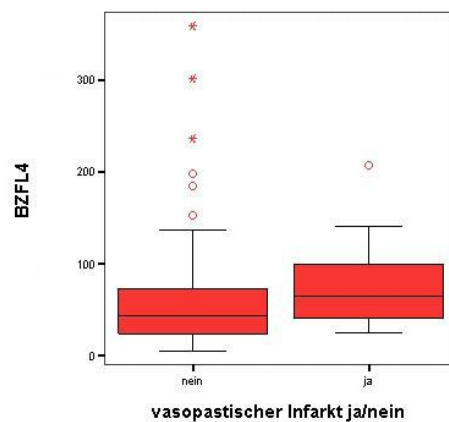


Abbildung 17: Boxplot: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von vasospastisch bedingten Infarkten und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l

Der nachfolgend dargestellte Boxplot zeigt die Höhe der Blutzuckerflächen bei Patienten, denen ein ventrikulo-peritonealer Shunt angelegt wurde. Auch bei diesen Patienten ist der Median der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l mit 81,8 signifikant höher als der Median der Patienten ohne VP-Shunt, welcher 42,65 betrug. Die 25. und 75. Perzentile der Patienten ohne angelegten VP-Shunt liegen im Vergleich ebenfalls entsprechend niedriger.

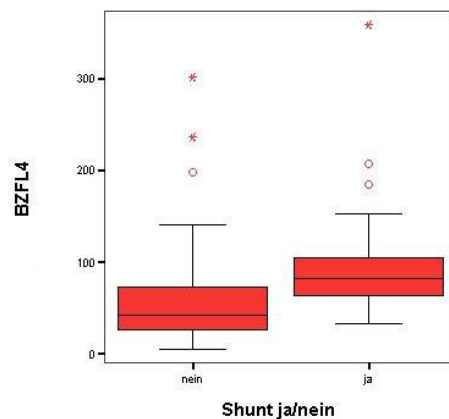


Abbildung 18: Boxplot: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Shunt-Anlagen und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l

3.2.2 Auswirkung auf das klinische Outcome

Der klinische Zustand der Patienten bei Entlassung wurde anhand des GOS und der mRS ermittelt. Um auch diese Einteilung des Zustandes der Patienten in Zusammenhang mit der Höhe der Blutzuckerfläche während der Dauer des Aufenthaltes auf der ITS zu bringen, wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Hier werden die Ränge der Blutzuckerwerte der verschiedenen GOS- bzw. mRS Stufen verglichen, wie in folgender Tabelle für den GOS dargestellt.

Insgesamt sind 16,15% aller Patienten verstorben, 9,94% verblieben in einem persistierenden vegetativen Zustand, 32,3% blieben schwer behindert und 41,61% sind nur mäßig bzw. gering behindert.

	GOS	N	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	p- Wert
BZFL4	1	26	37,7	43,16	67,97	<0,005
	2	16	86,19	108,26	146,19	
	3	52	57,41	78,23	100,56	
	4	20	38,13	48,66	61,15	
	5	47	17,42	25,56	34,78	

Tabelle 17: Vergleich der Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l anhand der Glasgow Outcome Scale

Es konnte ein signifikanter Unterschied der Ränge der Blutzuckerflächen zwischen den verschiedenen GOS Stufen gezeigt werden.

Die Ergebnisse des klinischen Outcomes werden im Folgenden weiter veranschaulicht:

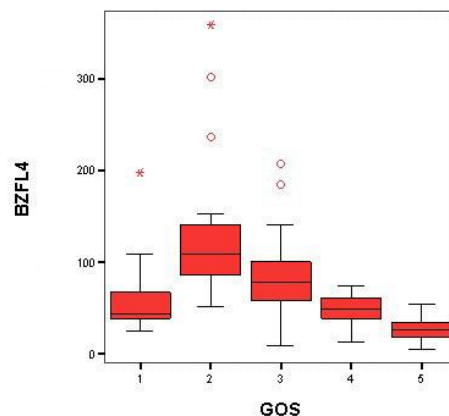


Abbildung 19: Boxplot: Zusammenhang zwischen der Glasgow Outcome Scale und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l

Entsprechend geht aus dem Diagramm hervor, dass ein gutes Outcome, wie ein GOS von vier oder fünf mit niedrigeren Blutzuckerflächen in Zusammenhang steht.

In der folgenden Tabelle ist der Kruskal-Wallis-Test auch für die mRS dargestellt:

	mRS	N	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	p- Wert
BZFL4	0	2	19,17	20,2	-	<0,005
	1	38	15,25	25,08	34,52	
	2	23	19,86	39,2	58,44	
	3	5	47,08	54,49	102,37	
	4	11	32,26	64,83	100,81	
	5	56	64,5	84,75	113,04	
	6	26	37,7	43,16	67,97	

Tabelle 18: Vergleich der Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l anhand der modified Rankin Scale

Nach Einteilung der mRS sind 1,24% aller Patienten ganz symptomlos, 23,6% der Patienten hatten keine signifikante Behinderung, trotz Symptomen, 17,4% aller Patienten sind leicht bzw. moderat behindert, mittelschwer behindert sind 6,83% der Patienten, 34,78% der Patienten erlitten eine schwere Behinderung und 16,5% der Patienten verstarben.

Auch die mRS konnte einen signifikanten Unterschied der Ränge der verschiedenen Blutzuckerflächen verzeichnen. Auch hier ist zu erkennen, dass mit Ausnahme der verstorbenen Patienten (mRS 6) eine eindeutige Zunahme der mittleren Ränge und so auch

der Mediane mit wachsendem Skalen-Wert zu erkennen ist. Dies wird auch im dazugehörigen Boxplot veranschaulicht:

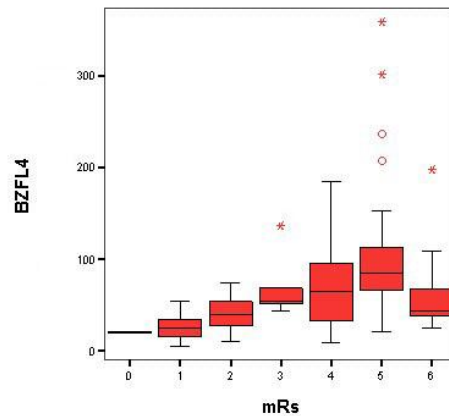


Abbildung 20: Boxplot: Zusammenhang zwischen der modified Rankin Scale und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l

Der Zusammenhang zwischen der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der Liegedauer auf der ITS bzw. im Krankenhaus wird mittels Korrelation und linearer Regression dargestellt.

Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,86 ist ein sehr starker Zusammenhang zwischen der Dauer des ITS-Aufenthaltes und einem steigenden Blutzucker festzustellen, was insbesondere das folgende Streudiagramm erkennen lässt:

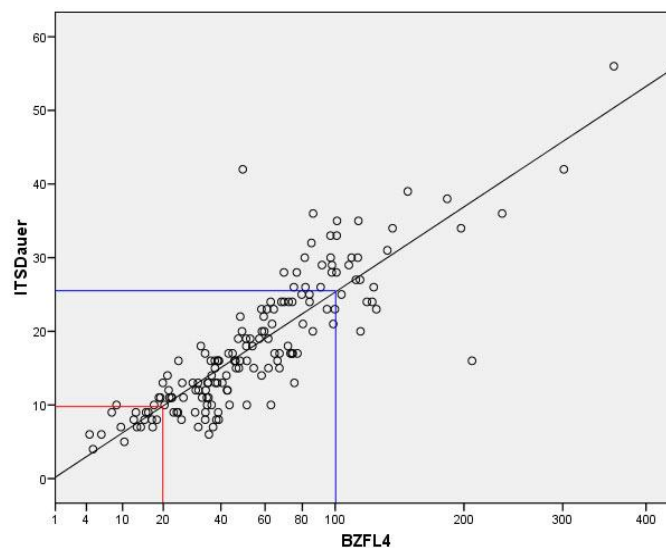


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der ITS-Aufenthaltsdauer (Tage)

Anhand des Diagramms kann gezeigt werden, dass ein Anstieg der Blutzuckerfläche von 20 h auf 100 h eine Verlängerung des ITS-Aufenthaltes um 15 Tage zur Folge hat.

Auch bezüglich der Dauer des gesamten Aufenthaltes im Universitätsklinikum Leipzig zeigt der Korrelationskoeffizient (0,7) einen eindeutigen Zusammenhang mit der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert über 4 mmol/l.

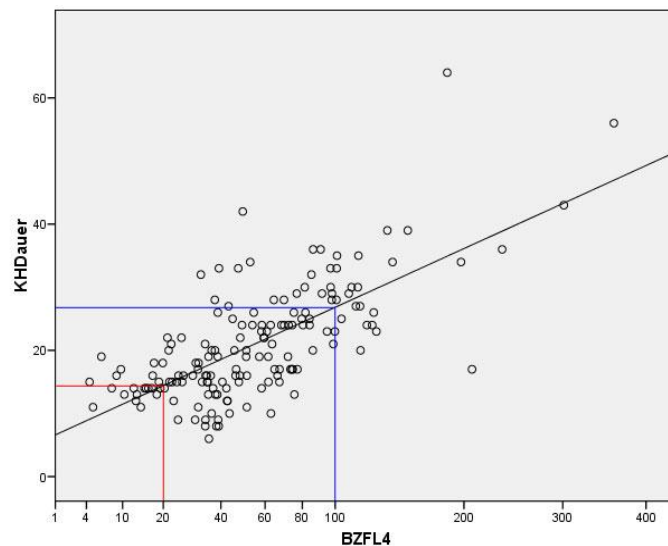


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer (Tage)

Folglich ist auch aus diesem Diagramm ersichtlich, dass ein Ansteigen der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert von 4 mmol/l eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes bewirkt.

Die Ergebnisse der Korrelation und linearen Regression sind in folgender Tabelle zusammengefasst.

BZFL4		r	Konstante	B	p-Wert	95% Konfidenzintervall für B	R-Quadrat
	ITS-Dauer	0,86	-2,601	2,793	<0,005	2,530 – 3,056	0,733
	KH-Dauer	0,7	4,374	2,246	<0,005	1,889 – 2,603	0,489

Tabelle 19: Korrelation und lineare Regression von Intensiv- bzw. Krankenhaus-Aufenthaltsdauer (Tage) und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l

3.3 Vergleich der Therapieformen

Im dritten Teil dieses Kapitels geht es um den Vergleich der verschiedenen therapierten Gruppen. Es wurde eine intensivierete Insulintherapie eingeführt, um in dieser Studie ein mögliches Benefit dieser Therapie gegenüber einer nicht-intensivierten Insulineinstellung zu ermitteln.

Im Vorfeld wird zunächst die Güte der intensivierten Insulintherapie geprüft. Diese ist auch die Basis der Interpretation nachfolgender Ergebnisse.

3.3.1 Güte der intensivierten Insulintherapie

Der Ausgangspunkt des Vergleichs der zwei Therapieformen ist die Darstellung der Blutzuckereinstellung der beiden Therapiegruppen. Die Güte der intensivierten Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie wird anhand eines Rangvergleiches der Blutzuckerflächen, welcher mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests erstellt wird, dargestellt.

Nachfolgender Tabelle ist zu entnehmen, dass in der intensiviert therapierten Gruppe eine bessere Blutzuckereinstellung der Patienten erzielt werden konnte. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Güte der Therapieeinstellung konnte jedoch nicht erreicht werden. Dennoch ist ein Trend zugunsten der intensivierten Therapie zu verzeichnen, denn der mittlere Rang der Blutzuckerwerte dieser Gruppe ist eindeutig geringer.

	Intensiv. Therapie	N	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	p- Wert
BZFL4	ja	56	33,84	46,28	72,23	0,233
	nein	105	31,28	51,25	95,92	

Tabelle 20: Güte der intensivierten Insulintherapie: Vergleich beider Therapiegruppen anhand der jeweiligen Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l

Auch der im Folgenden dargestellte Boxplot zeigt, dass die Blutzuckereinstellung der ITG im Vergleich besser erfolgte. Auf der x-Achse des Boxplots sind die zwei verschiedenen Therapieformen dargestellt und die y-Achse zeigt die Höhe der Blutzuckerflächen der Patienten in den Gruppen. Der Median in der konventionellen Gruppe ist mit 51,25 höher als in der intensiviert therapierten Gruppe. Hier betrug der Median 46,28. Die 75. Perzentile der beiden Therapiegruppen zeigt ebenfalls einen Unterschied zugunsten der intensiviert

therapierten Patienten. Hier betrug sie 72,23, wohingegen die 75. Perzentile der konventionell therapierten Patienten 95,92 beträgt.

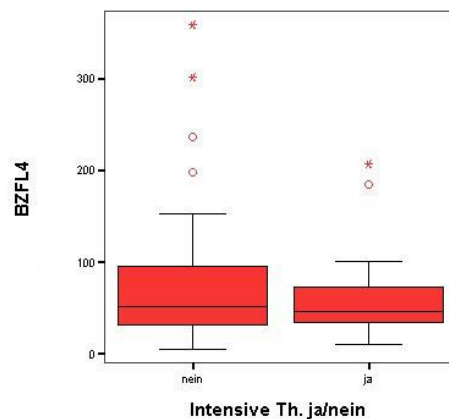


Abbildung 23: Boxplot: Vergleich beider Therapiegruppen anhand der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l zur Darstellung der Güte der intensivierten Insulintherapie

3.3.2 Vergleich der Therapieformen in Bezug auf Hyper- und Hypoglykämien

Eine Hyperglykämie in beiden Therapiegruppen wurde definiert als einmaliges oder mehrmaliges Ereignis eines Blutzuckerwertes über 10 mmol/l.

Aus der folgenden Kreuztabelle wird ersichtlich, dass mit 66,1% der Patienten in der ITG weniger Hyperglykämien auftraten als bei Patienten ohne eine solche Therapie. Hier traten bei 75,2% der Patienten Blutzuckerwerte über 10mmol/l auf. Es ist hier zwar eine Tendenz zugunsten der intensiviert therapierten Patienten zu erkennen, jedoch war der durchgeführte Chi-Quadrat Test mit einem p-Wert von 0,217 nicht signifikant.

		Hyperglykämie		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	26	79	105
		24,80%	75,20%	100,00%
	Ja	19	37	56
		33,90%	66,10%	100,00%
	Gesamt	45	116	161
		28,00%	72,00%	100,00%

Tabelle 21: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer Hyperglykämie (Blutzucker \geq 10 mmol/l)

Hypoglykämien waren definiert als Blutzuckerwerte ≤ 3 mmol/l, die ebenfalls einmalig oder mehrmals während des ITS-Aufenthaltes auftraten.

		Hypoglykämie		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	99	6	105
		94,30%	5,70%	100,00%
	Ja	49	7	56
		87,50%	12,50%	100,00%
	Gesamt	45	116	161
		91,90%	8,10%	100,00%

Tabelle 22: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer Hypoglykämie (Blutzucker ≤ 3 mmol/l)

Die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests gemäß der oben stehenden Kreuztabelle ergaben mit einem p-Wert von 0,142 keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen in Bezug auf Hypoglykämien.

3.3.3 Vergleich der Therapieformen in Bezug auf klinische Verlaufsparemeter und die Therapie

Wie im ersten Teil der Ergebnisse zu den Auswirkungen des Blutzuckers, wurden beim Vergleich der beiden Therapiegruppen die gleichen Parameter verwendet und zum Vergleich der zwei verschiedenen Therapieformen herangezogen.

3.3.3.1 Vergleich der Therapieformen anhand metrisch skalierten Parameter

Da die Voraussetzungen für signifikante Ergebnisse im Vergleich der beiden Therapieformen nicht vollständig gegeben waren, konnten signifikante Unterschiede der beiden Gruppen hier nicht für jeden Parameter festgestellt werden.

Zunächst wurde die Häufigkeit der Anwendung der in diesem Kapitel untersuchten Parameter anhand einer Kreuztabelle mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht.

Um weiter die beiden Therapieformen in Bezug auf die folgenden Parameter zu vergleichen, wurde dann ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Ergebnisse veranschaulichen die folgenden Boxplots, in denen die untersuchten Parameter auf der y-Achse und die Unterscheidung der beiden Therapieformen auf der x-Achse zu finden sind.

Vergleich der Therapieformen in Bezug auf eine Liquordrainage (EVD und LD)

Anhand der folgenden Kreuztabelle kann mit einem p-Wert von 0,007 signifikant gezeigt werden, dass in der konventionell therapierten Patientengruppe 79% der Patienten mit einer Liquordrainage behandelt worden sind, wohingegen die intensiviert therapierten Patienten nur in 58,9% der Fälle mit solch einer Drainage behandelt werden mussten.

		Liquordrainage		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	22	83	105
		21,00%	79,00%	100,00%
	Ja	23	33	56
		41,10%	58,90%	100,00%
	Gesamt	45	116	161
		28,00%	72,00%	100,00%

Tabelle 23: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein einer Liquordrainage

Folglich sind auch die Ergebnisse der Behandlung mit einer EVD ähnlich ausgefallen. Hier konnte auch ein signifikanter Unterschied ($p = 0,005$) in der Anzahl der behandelten Patienten gezeigt werden.

		EVD		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	23	82	105
		21,90%	78,10%	100,00%
	Ja	24	32	56
		42,90%	57,10%	100,00%
	Gesamt	47	114	161
		29,20%	70,80%	100,00%

Tabelle 24: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein einer EVD

Auch für Patienten, die mit einer LD behandelt worden sind, zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Mit einem p-Wert von 0,01 wurden Patienten in der konventionell therapierten Gruppe häufiger mittels einer LD behandelt.

		LD		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	49	56	105
		46,70%	53,30%	100,00%
	Ja	38	18	56
		67,90%	32,10%	100,00%
	Gesamt	87	74	161
		54,00%	46,00%	100,00%

Tabelle 25: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein einer LD

Zur weiteren Untersuchung dieser Behandlungsmaßnahmen wird nun unter Bezugnahme auf einen entsprechenden Mann-Whitney-U-Test die unterschiedliche Liegedauer solcher Drainagen betrachtet. Die Ergebnisse des Tests sind in folgender Tabelle zusammengefasst.

		N	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	p- Wert
Intensivierte Therapie Ja/Nein	Liquordrainage					0,017
	Ja	56	0,00	9,00	17,00	
	Nein	105	7,00	13,00	19,00	
	EVD					0,126
	Ja	56	0,00	8,00	13,00	
	Nein	105	6,00	10,00	12,50	
	LD					0,008
	Ja	56	0,00	0,00	4,75	
	Nein	105	0,00	3,00	7,00	

Tabelle 26: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die verschiedenen Drainage-Liegedauern (Tage)

In Bezug auf die Drainageliegedauer (gemessen in Tagen) konnte, wie der unten stehende Boxplot und die Tabelle auf dieser Seite zeigen, bei den verschiedenen therapierten Patientengruppen ein signifikanter Unterschied zugunsten der ITG gezeigt werden. Der Median der konventionell therapierten Gruppe lag mit 13 Tagen vier Tage über dem Median der intensiviert therapierten Gruppe. Auch die 75. Perzentile lag mit 19 Tagen über der 75. Perzentile der intensiviert therapierten Patienten, welche bei 17 Tagen lag.

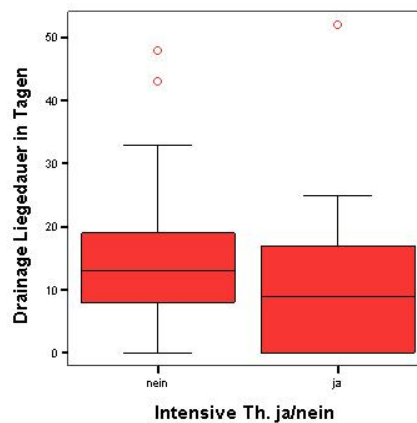


Abbildung 24: Boxplot: Darstellung der Drainage-Liegedauer (Tage) im Vergleich beider Therapiegruppen

Bei den Patienten, die mit einer EVD versorgt wurden, konnte ein Trend zugunsten der intensiviert therapierten Patientengruppe gezeigt werden.

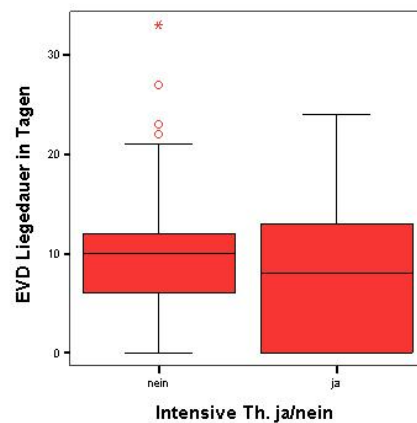


Abbildung 25: Boxplot: Darstellung der EVD-Liegedauer (Tage) im Vergleich beider Therapiegruppen

In Bezug auf die Lumbaldrainage konnte ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen gezeigt werden. Hier ist beispielsweise die 75. Perzentile mit sieben Tagen bei der konventionell therapierten Gruppe höher als die 75. Perzentile der intensiviert therapierten Patienten, welche 4,8 Tage beträgt.

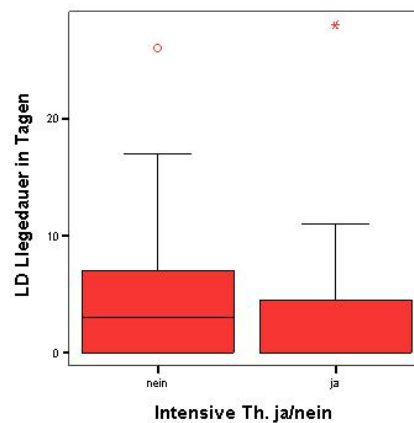


Abbildung 26: Boxplot: Darstellung der LD-Liegedauer (Tage) im Vergleich beider Therapiegruppen

Vergleich der Therapieformen in Bezug auf die kontrollierte Beatmung und die Sondenernährung

In Hinblick auf die Anzahl der Patienten, welche durch eine kontrollierte Beatmung behandelt worden sind, zeigt sich mit 80,4% eine Tendenz zugunsten der intensiviert behandelten Patienten, wie folgende Kreuztabelle zeigt.

		Beatmung		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	18	87	105
		17,10%	82,90%	100,00%
	Ja	11	45	56
		19,60%	80,40%	100,00%
	Gesamt	29	132	161
		18,00%	82,00%	100,00%

Tabelle 27: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf die Notwendigkeit einer kontrollierten Beatmung

Ein ähnliches Bild zeigt die Anzahl der Patienten beider Gruppen, die durch eine Magensonde während des Aufenthalts auf der ITS ernährt worden sind, wie im Folgenden dargestellt:

		Sondenernährung		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	32	73	105
		30,50%	69,50%	100,00%
	Ja	18	38	56
		32,10%	67,90%	100,00%
	Gesamt	50	111	161
		31,10%	68,90%	100,00%

Tabelle 28: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf die Notwendigkeit einer Ernährung über eine Magensonde

Um die Ergebnisse zur Dauer einer Therapie mittels Beatmungsmaschine bzw. Magensonde darzustellen, wurden ebenfalls eine Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

		N	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	p- Wert
Intensivierte Therapie Ja/Nein	Beatmung					0,526
	Ja	56	1,94	60,58	239,21	
	Nein	105	3,00	111,17	236,50	
	Sondenernährung					0,884
	Ja	56	0,00	7,50	18,75	
	Nein	105	0,00	6,00	20,00	

Tabelle 29: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die kontrollierte Beatmungsdauer (Stunden) bzw. die Dauer der Ernährung über eine Magensonde (Tage)

Auch die kontrollierten Beatmungstunden zeigen einen Trend zugunsten der intensiviert therapierten Patienten. So betrug der Median 60,58 Stunden, bei der konventionell therapierten Gruppe war dieser mit 111,17 Stunden höher.

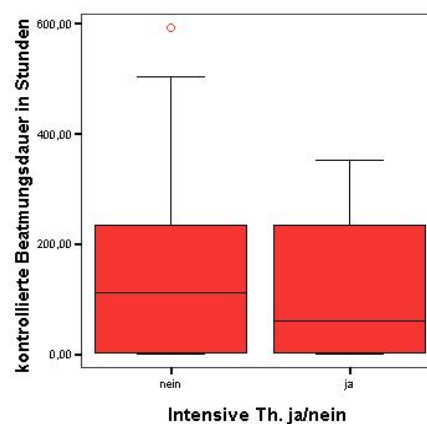


Abbildung 27: Boxplot: Darstellung der kontrollierten Beatmungsdauer (Stunden) im Vergleich beider Therapiegruppen

In Bezug auf die Ernährung mittels Magensonde waren die Ergebnisse beider Gruppen ähnlich. Der Median der konventionell therapierten Gruppe betrug 6,0 Tage, der der intensiviert therapierten Gruppe 7,5 Tage. Der Interquartilbereich zeigt eine Differenz von 1,25 Tagen zugunsten der intensiviert therapierten Gruppe.

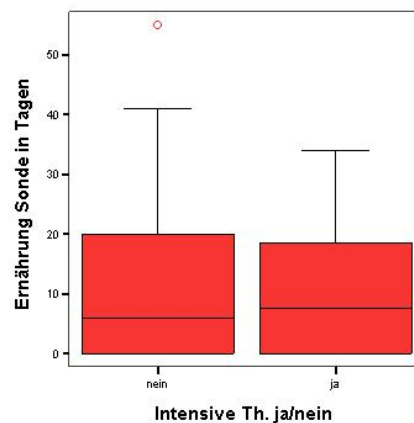


Abbildung 28: Boxplot: Darstellung der Dauer einer Ernährung über eine Magensonde (Tage) im Vergleich beider Therapiegruppen

Vergleich der Therapieformen in Bezug auf die ICP-Sonde

Ein eindeutiger Trend zugunsten der intensiviert therapierten Patienten konnte im Bezug auf die Anzahl der durchgeführten Hirndruckmessungen mittels ICP-Sonde gezeigt werden. 76,2% der konventionell therapierten Patienten wurde mit einer ICP-Sonde behandelt, wohingegen bei nur 64,3% der Patienten in der ITG eine kontinuierliche Hirndruckmessung durchgeführt worden ist.

		ICP-Sonde		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	25	80	105
		23,80%	76,20%	100,00%
	Ja	20	36	56
		35,70%	64,30%	100,00%
	Gesamt	45	116	161
		28,00%	72,00%	100,00%

Tabelle 30: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein einer ICP-Sonde

Um auch im Falle der Hirndruckmessungen die Dauer dieser Behandlung zu betrachten, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt und die Ergebnisse beider Therapieformen gegenübergestellt.

Intensivierte Therapie Ja/Nein		N	25. Perzentile	Median	75.Perzentile	p- Wert
	ICP-Sonde					0,556
	Ja	56	0,00	9,00	13,75	
	nein	105	4,00	10,00	13,00	

Tabelle 31: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die ICP-Sonden-Liegedauer (Tage)

Hier ergaben sich ebenfalls ähnliche Ergebnisse beider Gruppen, wobei diese tendenziell zugunsten der intensiviert therapierten Gruppe ausfielen, wie auch der Boxplot zeigt.

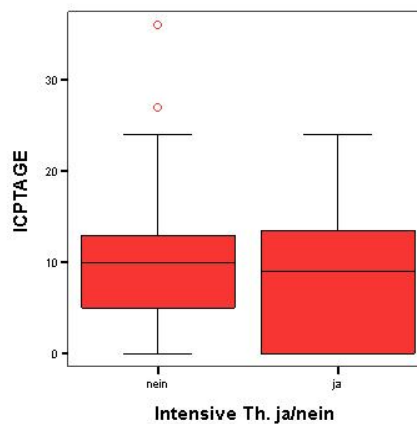


Abbildung 29: Boxplot: Darstellung der ICP-Sonden-Liegedauer (Tage) im Vergleich beider Therapiegruppen

Vergleich der Therapieformen in Bezug auf den TISS- und SAPS-Score

Intensivierte Therapie Ja/Nein		N	25. Perzentile	Median	75.Perzentile	p- Wert
	TISS gesamt					0,004
	Ja	56	190,75	328,50	523,50	
	Nein	105	131,50	226,00	372,50	
	SAPS gesamt					0,002
	Ja	56	220,50	359,50	632,75	
	Nein	105	142,00	236,00	443,50	

Tabelle 32: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die Höhe des gesamten TISS- bzw. SAPS-Scores

Bezüglich des TISS- und SAPS-Score konnten keine Ergebnisse zugunsten der intensiviert therapierten Gruppe erzielt werden.

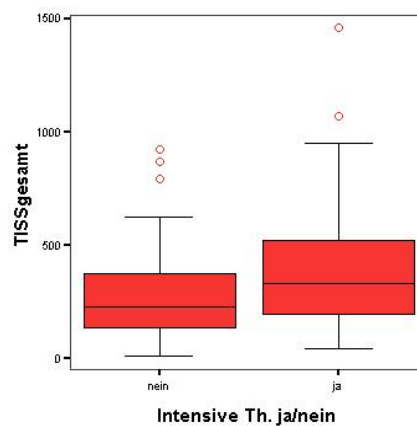


Abbildung 30: Boxplot: Darstellung der Höhe des TISS-Scores im Vergleich beider Therapiegruppen

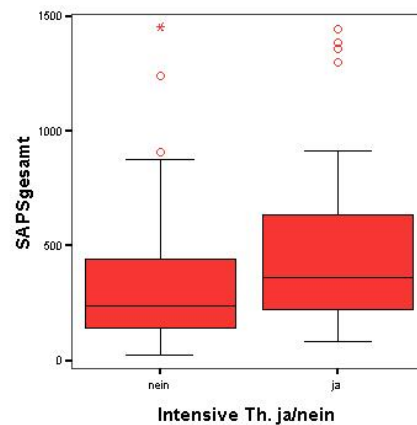


Abbildung 31: Boxplot: Darstellung der Höhe des SAPS-Scores im Vergleich beider Therapiegruppen

3.3.3.2 Vergleich der Therapieformen anhand nominal skalierten Parameter

Hier wurden, wie bei den Ergebnissen der Auswirkung eines erhöhten Blutzuckers, die gleichen nominal skalierten Verlaufsparemeter und Therapieformen betrachtet. Dies stellen die folgenden Kreuztabellen dar.

Zunächst wurden die Patientengruppen in Bezug auf Infektionen verglichen. Mit einem p-Wert von 0,061 konnte gezeigt werden, dass 58,9% der intensiviert therapierten Patienten an einer Infektion gelitten haben, wohingegen dies 73,3% der Patienten in der konventionell therapierten Gruppe betraf.

		Infektionen		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	28	77	105
		26,70%	73,30%	100,00%
	Ja	23	33	56
		41,10%	58,90%	100,00%
	Gesamt	51	110	161
		31,70%	68,30%	100,00%

Tabelle 33: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer generellen Infektion

Beispielhaft für die generellen Infektionen wird im Folgenden zunächst die Pneumonie als am häufigsten diagnostizierte Infektionskrankheit dargestellt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen gezeigt werden, jedoch ist auch in Bezug auf die Pneumonie ein Trend zugunsten der ITG vorhanden, wie folgende Tabelle zeigt.

		Pneumonie		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	57	48	105
		54,30%	45,70%	100,00%
	Ja	32	24	56
		57,10%	42,90%	100,00%
	Gesamt	89	72	161
		55,30%	44,70%	100,00%

Tabelle 34: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer Pneumonie

Ebenfalls häufig wird eine Infektion der Harnwege diagnostiziert. Auch diesbezüglich wurden die Patientengruppen verglichen. Immerhin bei 40% der Patienten der konventionell therapierten Gruppe wurde ein Harnwegsinfekt diagnostiziert, wohingegen nur 16,1% der intensiviert therapierten Patienten hiervon betroffen waren. Dieser Unterschied der Gruppen ist mit einem p-Wert von <0,005 signifikant.

		HWI		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	63	42	105
		60,00%	40,00%	100,00%
	Ja	47	9	56
		83,90%	16,10%	100,00%
	Gesamt	110	51	161
		68,30%	31,70%	100,00%

Tabelle 35: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer Harnwegsinfektion

Auch bei weiteren Infektionen, wie beispielsweise Wundinfektionen, ist ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,007 zwischen den verschiedenen therapierten Gruppen vorhanden, denn nur 16,10% der intensiviert therapierten Patienten waren betroffen. Bei der konventionellen Gruppe waren es immerhin 36,2%.

		weitere Infektionen		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	67	38	105
		63,80%	36,20%	100,00%
	Ja	47	9	56
		83,90%	16,10%	100,00%
	Gesamt	114	47	161
		70,80%	29,20%	100,00%

Tabelle 36: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen weiterer Infektionen

Im Hinblick auf das Auftreten von Vasospasmen ist zwar kein signifikanter Unterschied vorhanden, jedoch traten mit 52,4% mehr Vasospasmen in der konventionell therapierten Gruppe auf.

		Vasospasmen		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	50	55	105
		47,60%	52,40%	100,00%
	Ja	31	25	56
		55,40%	44,60%	100,00%
	Gesamt	81	80	161
		50,30%	49,70%	100,00%

Tabelle 37: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein eines Vasospasmus

Auch die vasospastisch bedingten Infarkte zeigten eine Tendenz zugunsten der intensivierten therapierten Patienten, wie nachfolgende Tabelle zeigt.

		vasospastischer Infarkt		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	73	32	105
		69,50%	30,50%	100,00%
	Ja	40	16	56
		71,40%	28,60%	100,00%
	Gesamt	113	48	161
		70,20%	29,80%	100,00%

Tabelle 38: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein eines vasospastisch bedingten Infarktes

Bei dem Häufigkeitsvergleich einer VP-Shuntanlage war kein signifikanter Unterschied beider Gruppen vorhanden, jedoch wurden in der konventionell behandelten Gruppe mit 20% mehr VP-Shunts angelegt.

		Shunt		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	84	21	105
		80,00%	20,00%	100,00%
	Ja	48	8	56
		85,70%	14,30%	100,00%
	Gesamt	132	29	161
		82,00%	18,00%	100,00%

Tabelle 39: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein eines Shunts

3.3.4 Vergleich der Therapieformen in Bezug auf das klinische Outcome

In Hinblick auf das Outcome und die Liegedauer auf der ITS konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Die folgende Tabelle stellt das Outcome der Patienten in Form der GOS als Kreuztabelle dar.

		GOS					
		1	2	3	4	5	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	18	12	33	14	28	105
		17,10%	11,40%	31,40%	13,30%	26,70%	100,00%
	Ja	8	4	19	6	19	56
		14,30%	7,10%	33,90%	10,70%	33,90%	100,00%
	Gesamt	26	16	52	20	47	161
		16,10%	9,90%	32,30%	12,40%	29,20%	100,00%

Tabelle 40: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf die Verteilung der GOS-Stufen

Entsprechend der Güte der Therapieeinstellung wird an der Tabelle oben deutlich, dass ein Trend zugunsten der intensiviert therapierten Patienten zu verzeichnen ist. Betrachtet man beispielsweise die Patienten mit einem GOS von 5 zum Entlassungszeitpunkt, haben sich in der konventionell behandelten Gruppe mit 26,7% weniger Patienten erholt.

		mRS							
		0	1	2	3	4	5	6	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	2	23	14	4	9	35	18	105
		1,90%	21,90%	13,30%	3,80%	8,60%	33,30%	17,10%	100,00%
	Ja	0	15	9	1	2	21	8	56
		0,00%	26,80%	16,10%	1,80%	3,60%	37,50%	14,30%	100,00%
	Gesamt	2	38	23	5	11	56	26	161
		1,20%	23,60%	14,30%	3,10%	6,80%	34,80%	16,10%	100,00%

Tabelle 41: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf die Verteilung der mRS-Stufen

Vergleicht man zusätzlich das Outcome beider Patientengruppen anhand der mRS, ist in der Gruppe *ohne jegliche Symptome* (mRS 0) ein kleiner Unterschied zugunsten der konventionell therapierten Gruppe zu verzeichnen. Bei den Patienten *ohne signifikante Einschränkungen trotz Symptomen* (mRS 1) ist jedoch ein Trend zugunsten der intensiviert therapierten Gruppe zu erkennen. Verstorben sind mehr Patienten in der KTG (17,1%) als in der ITG (14,3%). Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gezeigt werden.

Der Vergleich der Liegedauer auf der ITS bzw. im Krankenhaus wurde mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Trotz fehlender Signifikanz kann eine Tendenz zugunsten der intensiviert therapierten Patienten gezeigt werden wie folgende Tabelle zeigt.

		N	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	p- Wert
Intensivierte Therapie	ITS – Dauer					0,453
	Ja	56	11,00	16,00	22,75	
	Nein	105	11,00	16,00	24,50	
	KH – Dauer					0,290
	Ja	56	15,00	18,00	24,00	
	Nein	105	15,00	20,00	27,00	

Tabelle 42: Vergleich der beiden Therapiegruppen im Bezug auf die ITS- bzw. Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)

Mit einer Differenz von beinahe zwei Tagen unterscheidet sich die 75. Perzentile der verschieden therapierten Patientengruppen auf der ITS, veranschaulicht in folgendem Boxplot:

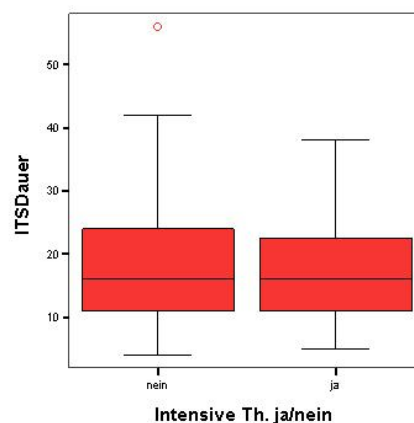


Abbildung 32: Boxplot: Darstellung der Höhe der ITS-Aufenthaltsdauer (Tage) im Vergleich beider Therapiegruppen

In Bezug auf den gesamten Krankenhausaufenthalt in der Uniklinik Leipzig ist ein eindeutigeres Ergebnis zugunsten der intensiviert therapierten Gruppe zu verzeichnen. Es kann gezeigt werden, dass der Median der Patienten der konventionell behandelten Gruppe mit 20 Tagen, um zwei Tage höher liegt als bei der intensiviert therapierten Gruppe. Bei gleich hoher 25. Perzentile, liegt die 75. Perzentile

dieser Patientengruppe mit 27 Tagen, sogar drei Tage höher. Im unten stehenden Boxplot wird dies nochmal veranschaulicht:

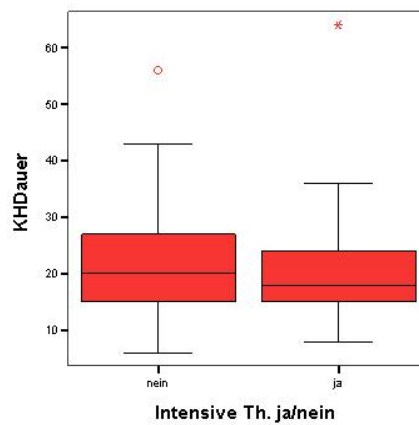


Abbildung 33: Boxplot: Darstellung der Höhe der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer (Tage) im Vergleich beider Therapiegruppen

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Auswirkung einer hyperglykämien Stoffwechsellage

Auswirkung auf klinische Verlaufsparemeter und die Therapie

Metrisch skalierte Parameter

BZFL4		r	Konstante	B	p-Wert
	Liquordrainage	0,67	0,764	0,051	<0,005
	EVD	0,56	0,783	0,032	<0,005
	LD	0,51	0,508	0,038	<0,005
	kontrollierte Beatmung	0,64	-95,615	31,995	<0,005
	Magensonde	0,78	-12,679	3,34	<0,005
	ICP-Sonde	0,59	0,755	0,037	<0,005
	TISS	0,71	-127,596	58,48	<0,005
	SAPS	0,70	-174,863	73,47	<0,005

Tabelle 43: Korrelation und lineare Regression metrisch skalierten Parameter und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l

Anhand der zusammenfassenden Tabelle wird gezeigt, dass die Auswirkung eines steigenden Blutzuckers in eindeutigem Zusammenhang mit den aufgeführten Parametern steht (dargestellt anhand des Korrelationskoeffizienten r). Auch die linearen Regressionen zeigten signifikante Ergebnisse. Beispielsweise steigt die Dauer der Liquordrainage-Liegezeit um circa 9 Tage, wenn die Blutzuckerfläche von $20 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \times \text{h}$ auf $100 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \times \text{h}$ steigt (B = 0,051).

Auswirkungen des Blutzuckers in Interaktion mit Eingangsparametern

Die Auswirkung eines steigenden Blutzuckers wurde unter Berücksichtigung verschiedener Eingangsparameter (Fisher-Score, Alter und WFNS-Score) untersucht.

Der Einfluss dieser Interaktionen wurde auf die Dauer des Tragens einer EVD, die Höhe des TISS Scores im Verlauf und die Dauer der kontrollierten Beatmung beispielhaft dargestellt.

Insgesamt stellte sich dar, dass unabhängig vom Fisher-Score, Alter bzw. dem WFNS-Score bei steigender Blutzuckerfläche der TISS-Score, die EVD Liegedauer und die Dauer der kontrollierten Beatmung steigt. Die Auswirkungen einer Blutzuckererhöhung war sowohl bei einer geringeren Blutungsausbreitung und einem niedrigeren WFNS-Score von drei als auch in einem jüngeren Alter gravierender.

Nominal skalierte Parameter

		N	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	p- Wert
BZFL4	generell Infektionen					<0,005
	Ja	110	41,49	66,09	97,87	
	Nein	51	16,85	30,43	38,73	
	Pneumonie					<0,005
	Ja	72	48,55	74,64	110,35	
	Nein	89	20,78	34,78	56,35	
	HWI					<0,005
	Ja	51	39,2	76,81	104,09	
	Nein	110	28,49	42,4	69,79	
	weitere Infektionen					<0,005
	Ja	47	42,75	67,36	97,84	
	Nein	114	26,1	42,4	74,12	
	Vasospasmen					<0,005
	Ja	80	38,8	62,2	97,66	
	Nein	81	22,07	37,55	71,07	
	vasospastischer Infarkt					<0,005
	Ja	48	39,75	64,65	99,34	
	Nein	113	23,58	43,57	73,69	
	Shunt-Anlage					<0,005
	Ja	29	61,2	81,8	109,79	
	Nein	132	25,9	42,65	72,23	

Tabelle 44: Vergleich der Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l anhand nominal skalierten Parameter

Bei einer nachgewiesenen Infektion, dem Auftreten von Vasospasmen bzw. vasospastisch bedingten Infarkten oder im Falle der Notwendigkeit einer Shuntanlage zeigten sich ebenfalls signifikant erhöhte Blutzuckerränge.

Auswirkung auf das klinische Outcome

	GOS	N	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	p- Wert
BZFL4	1	26	37,7	43,16	67,97	<0,005
	2	16	86,19	108,26	146,19	
	3	52	57,41	78,23	100,56	
	4	20	38,13	48,66	61,15	
	5	47	17,42	25,56	34,78	

Tabelle 45: Vergleich der Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l anhand der Glasgow Outcome Scale

	mRS	N	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	p- Wert
BZFL4	0	2	19,17	20,2	-	<0,005
	1	38	15,25	25,08	34,52	
	2	23	19,86	39,2	58,44	
	3	5	47,08	54,49	102,37	
	4	11	32,26	64,83	100,81	
	5	56	64,5	84,75	113,04	
	6	26	37,7	43,16	67,97	

Tabelle 46: Vergleich der Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l anhand der modified Rankin Scale

Es zeigten sich signifikante Unterschiede der Ränge der Blutzuckerflächen im Kruskal Wallis-Test zugunsten der Patienten mit besserem Outcome sowohl in Bezug auf die GOS als auch die mRS. Eine Ausnahme stellten die verstorbenen Patienten dar.

BZFL4		r	Konstante	B	p-Wert
	ITS-Dauer	0,86	-2,601	2,793	<0,005
	KH-Dauer	0,7	4,374	2,246	<0,005

Tabelle 47: Korrelation und lineare Regression von Intensiv- bzw. Krankenhaus-Aufenthaltsdauer (Tage) und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l

Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,86 bzw. 0,7 ist ein sehr starker Zusammenhang zwischen der Dauer des ITS- bzw. Krankenhausaufenthaltes und einem steigenden Blutzucker festzustellen. In den linearen Regressionen zeigten sich ebenfalls signifikante Ergebnisse. So zeigt sich beispielsweise bei einem Anstieg der Blutzuckerfläche von $20 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \times h$ auf $100 \frac{\text{mmol}}{\text{l}} \times h$ eine Verlängerung des ITS-Aufenthaltes um 15 Tage.

Vergleich der Therapieformen

Güte der intensivierten Therapie

BZFL4	Intensiv. Therapie	N	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	p- Wert
	ja	56	33,84	46,28	72,23	0,233
	nein	105	31,28	51,25	95,92	

Tabelle 48: Güte der intensivierten Insulintherapie: Vergleich beider Therapiegruppen anhand der jeweiligen Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Güte der Therapieeinstellung konnte nicht erreicht werden. Dennoch ist ein eindeutiger Trend zugunsten der intensivierten Therapie zu verzeichnen.

Vergleich der Therapieformen in Bezug auf Hyper- und Hypoglykämien

		Hyperglykämie			Hypoglykämie		
		Nein	Ja	Gesamt	Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	26	79	105	99	6	105
		24,8%	75,2%	100 %	94,3%	5,7%	100%
	Ja	19	37	56	49	7	56
		33,9%	66,1%	100%	87,5%	12,5%	100%
	Gesamt	45	116	161	45	116	161
		28,0%	72,0%	100%	91,9%	8,1%	100%

Tabelle 49: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer Hyperglykämie (Blutzucker ≥ 10 mmol/l) und einer Hypoglykämie (Blutzucker ≤ 3 mmol/l)

Mit 66,1% der Patienten traten tendenziell weniger Hyperglykämien in der intensiviert therapierten Gruppe auf. Weiterhin bestanden keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen in Bezug auf das Auftreten von Hypoglykämien.

Vergleich der Therapieformen in Bezug auf klinische Verlaufsparemeter und die Therapie

Metrisch skalierte Parameter

		Liquordrainage			EVD			LD		
		Nein	Ja	Gesamt	Nein	Ja	Gesamt	Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	22	83	105	23	82	105	49	56	105
		21,0%	79,0%	100%	21,9%	78,1%	100%	46,7%	53,3%	100%
	Ja	23	33	56	24	32	56	38	18	56
		41,1%	58,9%	100%	42,9%	57,1%	100%	67,9%	32,1%	100%
	Gesamt	45	116	161	47	114	161	87	74	161
		28,0%	72,0%	100%	29,2%	70,8%	100%	54%	46%	100%

Tabelle 50: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein einer Liquordrainage bzw. einer EVD und LD

Anhand der oben dargestellten Kreuztabellen kann ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der behandelten Patienten (Liquordrainage gesamt bzw. EVD/LD) zugunsten der intensiviert therapierten Gruppe gezeigt werden.

		N	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	p- Wert
Intensivierte Therapie	Liquordrainage					0,017
	Ja	56	0,00	9,00	17,00	
	Nein	105	7,00	13,00	19,00	
	EVD					0,126
	Ja	56	0,00	8,00	13,00	
	Nein	105	6,00	10,00	12,50	
	LD					0,008
	Ja	56	0,00	0,00	4,75	
	Nein	105	0,00	3,00	7,00	

Tabelle 51: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die verschiedenen Drainage-Liegedauern (Tage)

In Bezug auf die Liegedauer einer Liquordrainage konnte bei den verschieden therapierten Patientengruppen ein signifikanter Unterschied zugunsten der ITG gezeigt werden. Bei den Patienten, die mit einer EVD versorgt wurden, konnte ein Trend der Liegedauer zugunsten der intensiviert behandelten Patienten dargestellt werden. In Bezug auf die Dauer der Anlage einer Lumbaldrainage konnte wieder ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen gezeigt werden.

		Beatmung			Sondenernährung			ICP-Sonde		
		Nein	Ja	Gesamt	Nein	Ja	Gesamt	Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	18	87	105	32	73	105	25	80	105
		17,1%	82,9%	100%	30,5%	69,5%	100%	23,8%	76,2%	100%
	Ja	11	45	56	18	38	56	20	36	56
		19,6%	80,4%	100%	32,1%	67,9%	100%	35,7%	64,3%	100%
	Gesamt	29	132	161	50	111	161	45	116	161
		18,0%	82,0%	100%	31,1%	68,9%	100%	28,0%	72,0%	100%

Tabelle 52: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf die Notwendigkeit einer kontrollierten Beatmung, einer Ernährung über eine Magensonde und auf das Vorhandensein einer ICP-Sonde

Im Hinblick auf die Anzahl der Patienten, welche durch eine kontrollierte Beatmung behandelt bzw. durch eine Magensonde ernährt worden sind, zeigt sich eine Tendenz zugunsten der intensiviert behandelten Patienten. Ein eindeutiger Trend zugunsten der ITG konnte in Bezug auf die Anzahl der durchgeführten Hirndruckmessungen mittels ICP-Sonde gezeigt werden.

		N	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	p- Wert
Intensivierte Therapie	Beatmung					0,526
	Ja	56	1,94	60,58	239,21	
	Nein	105	3,00	111,17	236,50	
	Sondenernährung					0,884
	Ja	56	0,00	7,50	18,75	
	Nein	105	0,00	6,00	20,00	
	ICP-Sonde					0,556
	Ja	56	0,00	9,00	13,75	
	Nein	105	4,00	10,00	13,00	

Tabelle 53: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die kontrollierte Beatmungsdauer (Stunden), die Dauer der Ernährung über eine Magensonde (Tage) und die ICP-Sonden-Liegedauer (Tage)

Die Ergebnisse zur Dauer einer Therapie mittels Beatmungsmaschine zeigten einen Trend zugunsten der ITG. In Bezug auf die Ernährung mittels Magensonde waren die Ergebnisse beider Gruppen ähnlich. Tendenziell zugunsten der ITG fielen die Ergebnisse bezüglich ICP-Sonden-Liegedauer aus.

Intensiviert Therapie		N	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	p- Wert
	TISS gesamt					0,004
	Ja	56	190,75	328,50	523,50	
	Nein	105	131,50	226,00	372,50	
	SAPS gesamt					0,002
	Ja	56	220,50	359,50	632,75	
	Nein	105	142,00	236,00	443,50	

Tabelle 54: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die Höhe des gesamten TISS- bzw. SAPS-Scores

Bezüglich des TISS- und SAPS-Score konnten keine Ergebnisse zugunsten der intensiviert therapierten Gruppe erzielt werden.

Nominal skalierte Parameter

		Infektionen			Pneumonie		
		Nein	Ja	Gesamt	Nein	Ja	Gesamt
Intensiviert Therapie	Nein	28	77	105	57	48	105
		26,7%	73,3%	100%	54,3%	45,7%	100%
	Ja	23	33	56	32	24	56
		41,1%	58,9%	100%	57,1%	42,9%	100%
	Gesamt	51	110	161	89	72	161
		31,7%	68,3%	100%	55,3%	44,7%	100%

Tabelle 55: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer generellen Infektion und einer Pneumonie

		HWI			weitere Infektionen		
		Nein	Ja	Gesamt	Nein	Ja	Gesamt
Intensiviert Therapie	Nein	63	42	105	67	38	105
		60,0%	40,0%	100%	63,8%	36,2%	100%
	Ja	47	9	56	47	9	56
		83,9%	16,1%	100%	83,9%	16,1%	100%
	Gesamt	110	51	161	114	47	161
		68,3%	31,7%	100%	70,8%	29,2%	100%

Tabelle 56: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer Harnwegsinfektion und weiterer Infektionen

Im Hinblick auf die diagnostizierten Infektionen während des Krankenhausaufenthaltes zeigt sich bezüglich eines Harnwegsinfektes und allen weiteren Infektionen ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen therapierten Gruppen zugunsten der intensiviert behandelten Patienten.

		Vasospasmen			Vasospastischer Infarkt		
		Nein	Ja	Gesamt	Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	50	155	105	73	32	105
		47,6%	52,4%	100%	69,5%	30,5%	100%
	Ja	31	25	56	40	16	56
		55,4%	44,6%	100%	71,4%	28,6%	100%
	Gesamt	81	80	161	113	48	161
		50,3%	49,7%	100%	70,2%	29,8%	100%

Tabelle 57: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein eines Vasospasmus und eines vasospastischen Infarktes

Bezüglich des Auftretens von Vasospasmen bzw. vasospastisch bedingten Infarkten besteht eine Tendenz zugunsten der ITG.

		Shunt		
		Nein	Ja	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	84	21	105
		80%	20%	100%
	Ja	48	8	56
		85,7%	14,3%	100%
	Gesamt	132	29	161
		82,0%	18,0%	100%

Tabelle 58: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein eines VP-Shunts

Beim dem Häufigkeitsvergleich einer VP-Shuntanlage war kein signifikanter Unterschied beider Gruppen vorhanden, jedoch wurden in der KTG mit 20% mehr VP-Shunts angelegt.

Vergleich der Therapieformen in Bezug auf das klinische Outcome

		GOS					Gesamt
		1	2	3	4	5	
Intensivierte Therapie	Nein	18	12	33	14	28	105
		17,1%	11,4%	31,4%	13,3%	26,7%	100%
	Ja	8	4	19	6	19	56
		14,3%	7,1%	33,9%	10,7%	33,9%	100%
	Gesamt	26	16	52	20	47	161
		16,1%	9,9%	32,3%	12,4%	29,2%	100%

Tabelle 59: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf die Verteilung der GOS-Stufen

		mRS							
		0	1	2	3	4	5	6	Gesamt
Intensivierte Therapie	Nein	2	23	14	4	9	35	18	105
		1,9%	21,9%	13,3%	3,8%	8,6%	33,3%	17,1%	100%
	Ja	0	15	9	1	2	21	8	56
		0,0%	26,8%	16,1%	1,8%	3,6%	37,5%	14,3%	100%
	Gesamt	2	38	23	5	11	56	26	161
		1,2%	23,6%	14,3%	3,1%	6,8%	34,8%	16,1%	100%

Tabelle 60: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf die Verteilung der mRS-Stufen

Intensivierte Therapie		N	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	p- Wert
	ITS – Dauer					0,453
	Ja	56	11,00	16,00	22,75	
	Nein	105	11,00	16,00	24,50	
	KH – Dauer					0,290
	Ja	56	15,00	18,00	24,00	
	Nein	105	15,00	20,00	27,00	

Tabelle 61: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die ITS- bzw. Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)

Im Hinblick auf das Outcome und die Liegedauer auf der ITS bzw. im Krankenhaus konnte insgesamt eine Tendenz zugunsten der ITG gezeigt werden.

4 Diskussion

Es gibt zahlreiche Studien, die sich ausführlich mit dem Einfluss und der Therapie einer bestehenden Hyperglykämie bei intensivmedizinisch betreuten Patienten befassen.

Darauf aufbauend stellt unsere Studie im ersten Teil zunächst die Auswirkungen eines steigenden Blutzuckers anhand eines selektierten Patientengutes nach SAB dar. Indikatoren waren intensivmedizinische Verlaufsparemeter, die Auswirkungen auf die krankheits-spezifischen Komplikationen, die Therapie sowie das Outcome der Patienten.

Die Empfehlung verschiedener Studien war es, für Patienten mit klar definierten Krankheitsbildern auf einer chirurgischen Intensivstation eine intensivierete Insulintherapie einzuführen (Griesdale et al., 2009, Wiener et al., 2008, Yang et al., 2009). Dies gab den Anlass, die Auswirkungen einer bestehenden Hyperglykämie auf Komplikationen und Therapieoptionen zu untersuchen und auf diesen Erkenntnissen basierend eine IIT einzuführen.

4.1 Die Methode – Bildung der Blutzuckerfläche

Zum Vergleich der Auswirkungen einer bestehenden Hyperglykämie bzw. eines Effektes einer intensivierten Therapie wurden in vorangegangenen Studien beispielsweise Tagesmittelwerte der Blutzuckerwerte gewählt (McGirt et al., 2007, van den Berghe et al., 2001). Im Unterschied dazu wird hier eine Fläche verwendet, die das Integral aus Höhe und Dauer der Blutzuckerwerte über dem Referenzwert 4 mmol/l darstellt. Durch diesen gewählten Referenzwert bildet jeder ermittelte Blutzuckerwert über 4 mmol/l im Laufe der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation eine Fläche (siehe Abbildung Seite 23). Somit konnte jedem Patient ein bestimmter Flächenwert zugeordnet werden. Bei den Patienten mit überwiegend normoglykämischen Werten (4,4 bis 6,1 mmol/l) ist die Fläche entsprechend klein ausgefallen. Mit einem Referenzwert von 4 mmol/l können die Flächengrößen auch im normoglykämischen Bereich differenziert werden. Je höher und länger anhaltend diese Blutzuckerwerte ausfielen, desto größer wurde der Flächenwert des einzelnen Patienten.

Die Wahl des Vergleiches von Flächenwerten bringt den Vorteil, dass mehr Faktoren berücksichtigt werden können. So bleibt auch der zeitliche Umstand nicht unberücksichtigt. Beispielsweise können dauerhaft leicht erhöhte Blutzuckerwerte einer längeren Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation wie auch einmalige Blutzuckerspitzen zu einer Flächenzunahme führen. So haben Patienten, die dauerhaft moderat erhöhte Blutzuckerwerte vorwiesen, jedoch aufgrund von Komplikationen länger auf der Intensivstation behandelt wurden, eine entsprechend der Aufenthaltsdauer größere Fläche.

Eine Unsicherheit der Methode besteht hinsichtlich der Höhe der Blutzuckerwerte in der Zeit zwischen den Messzeiten bzw. zwischen den einzelnen Punkten, welche die beschriebene Fläche bilden. Außerdem kann anhand der Größe der Fläche nicht zwischen einem dauerhaft moderat erhöhten Wert bzw. einzelnen Blutzuckerspitzen differenziert werden. Es ist fraglich, welche Art der Hyperglykämie eine stärkere Schädigung darstellt.

4.2 Auswirkung einer hyperglykämien Stoffwechsellage

Eine bestehende Hyperglykämie bei intensivmedizinisch betreuten Patienten stellt ein komplexes Zusammenspiel von Hormonen (z.B. Cortisol, Glukagon, Katecholamine und Zytokine) dar. Es führt letztlich zu einer übermäßigen Glukoneogenese. Diese erhöhte Glukoseausschüttung durch die Leber kann zu einer Insulinresistenz führen. Die Unfähigkeit die Glukoneogenese in der Leber zu unterdrücken und die reduzierte insulinvermittelte Glukoseaufnahme in die Zelle sind typisch für eine bestehende Insulinresistenz. Beispielsweise hemmen Zytokine, wie TNF α und Interleukin-1 die durch Insulin vermittelte Signaltransduktion an der Zelle. Aufgrund der Insulinresistenz wird eine katabole Stoffwechsellage begünstigt. Im Ergebnis kommt es zu einem System sich wechselseitig verstärkender Faktoren. Der beschriebene Kreislauf der Entwicklung einer Hyperglykämie nimmt Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das Therapieverfahren der Patienten mit SAB (Dungan et al., 2009).

So konnte hier gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Blutzuckerhöhe und dem klinischen Verlauf der Erkrankung sowie notwendiger Therapieverfahren besteht. Aus den vorliegenden Ergebnissen wird ersichtlich, dass die Höhe des Blutzuckerspiegels der Patienten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation, dargestellt als BZFL4, mit dem Krankheitsverlauf korreliert. Dieser Effekt zeigte sich nicht nur deutlich in Bezug auf die Normalisierung des Liquorflusses nach Blutung, der kontrollierten Beatmung und der Ernährung mittels Magensonde. Auch der SAPS-Score als wichtiger Marker für die Krankheitsschwere (Agha et al., 2002, Park et al., 2009) wird beispielsweise beeinflusst.

Wie van den Berghe 2001 darstellte, konnten auch wir zeigen, dass sich die Höhe der Blutzuckerwerte auf das Vorhandensein von Infektionen auswirkt. Hier sind besonders die Pneumonien als häufigste Infektion zu nennen.

Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die Höhe des Blutzuckerspiegels nicht nur mit der Länge einer Liquor-Drainageliegedauer, sondern auch mit der anschließenden Notwendigkeit der Implantation eines Shunt-Systems korreliert. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund könnte sein, dass hohe Blutzuckerwerte entzündliche Prozesse im Subarachnoidalraum auslösen und so beispielsweise zu einer endothelialen Dysfunktion

führen (Dungan et al., 2009, Kim et al., 2006). Letztlich können die Integrität der Liquorzirkulation, die Interaktion mit Gefäßen und Mechanismen für die Resorption von Liquor negativ beeinflusst werden.

In Bezug auf das Verhältnis von Blutzuckerhöhe und dem Auftreten von Vasospasmen sind unsere Ergebnisse im Einklang mit anderen Veröffentlichungen (Badjatia et al., 2005). Wir konnten darstellen, dass eine Erhöhung der BZFL4 mit erhöhten Raten von Vasospasmen und vasospastisch bedingten Hirninfarkten verbunden ist. Im Gegensatz zu einigen anderen Studien wurde diese Diagnose in unserer Untersuchung ausschließlich durch Verlaufs-CTs des Schädels gestellt. Der Grund für die gewählte Einschränkung liegt in den Grenzen der transkraniellen Dopplersonographie zur ausschließlichen Diagnose von Vasospasmen (Venkatesh et al., 2002). Dennoch war die TCD ein Bestandteil der täglichen Routine im SAB Patientenmanagement. Andere Ursachen, wie die durch Clipping verursachten Gefäßverschlüsse, wurden ausgeschlossen.

Auch bezüglich des klinischen Outcomes der Patienten konnten eindeutige Ergebnisse zur Auswirkung einer hyperglykämischen Stoffwechsellage dargestellt werden. Anhand der auf Seite 49 f. dargestellten Boxplots der GOS und mRS wird gezeigt, dass eine insgesamt höhere Blutzuckerfläche mit einem entsprechend schlechteren Outcome korreliert. So haben Patienten mit einem schlechten Outcome – z.B. im vegetativen Status – einen dauerhaft hohen Blutzuckerspiegel oder Blutzuckerspitzen während des Intensivaufenthaltes zu verzeichnen.

Eine Ausnahme bilden die verstorbenen Patienten, die eine kleinere Fläche der Blutzuckerwerte als die Patienten im vegetativen Status zeigen. Dies ergibt sich aus einer meist kurzen Liegezeit auf der Intensivstation bei einer generellen 30-Tages-Mortalität von 30-60% (Spendel, 2008).

Außerdem wurden bei der Betrachtung des klinischen Outcomes die Liegedauern auf der Intensivstation und im Krankenhaus in Bezug auf die Höhe der BZFL4 dargestellt. Die Größe der Blutzuckerfläche ergibt sich nicht nur aus der Höhe der Blutzuckerwerte, sondern auch aus der Dauer der gemessenen Blutzuckerwerte. Folglich muss die Korrelation zur Liegedauer auf der ITS sehr hoch sein. Jedoch korreliert auch die Länge der gesamten Krankenhausliegedauer eindeutig mit der Größe der Blutzuckerflächen, obwohl die auf einer Normalstation ermittelten Blutzuckerwerte die Blutzuckerflächen nicht mehr mit gebildet

haben. Schlussfolgernd kann daher festgestellt werden, dass hohe Blutzuckerwerte während des Intensivaufenthaltes auch zu einer Verlängerung der gesamten Krankenhausliegedauer führen, die aus dem Gesundheitszustand der Patienten resultiert.

4.2.1 Interaktion von Eingangsparametern

Da der Krankheitszustand der Patienten unmittelbar nach Auftreten der Blutung erheblichen Einfluss auf die Prognose des Krankheitsverlaufes haben kann, sollte dieser Faktor durch die Verwendung eines Interaktionsterms innerhalb der linearen Regressionen einbezogen werden. Die dargestellten, unbeeinflussbaren Eingangsparameter waren der Fisher- bzw. der WFNS-Score und das Alter der Patienten.

Damit soll der mögliche Einfluss einer hyperglykämischen Stoffwechsellage während des Aufenthaltes auf der ITS unabhängig vom anfänglichen Ausgangszustand dargestellt werden. Es erwies sich, dass unabhängig vom initialen Krankheitszustand erhöhte Blutzuckerwerte immer negative Auswirkungen auf den therapeutischen Aufwand und somit auf den Krankheitsverlauf der Patienten haben. Dies kann beispielhaft anhand der Liegedauer einer EVD, dem TISS-Score als Maß für den pflegerischen Aufwand der Patienten und der kontrollierten Beatmungsdauer auf der ITS dargelegt werden. Eine hyperglykämische Stoffwechsellage stellt einen unabhängigen Prädiktor auf den Krankheitsverlauf der SAB dar.

Zusätzlich erwies sich der Einfluss einer Hyperglykämie auf Patienten in einem besseren Initialstadium der Erkrankung (Fisher Score 2 / Alter: 60 Jahre / WFNS Score 3) als gravierenderer Faktor. Auch dieser Teilaspekt einer stärker profitierenden Patientenuntergruppe sollte im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei zukünftigen Insulintherapien berücksichtigt werden und ist hier besonders hervorzuheben.

Auch die Ergebnisse vorangegangener retrospektiver Studien stellten die Hyperglykämie als negativen Prädiktor auf den Krankheitsverlauf des Patientengutes dar (Frontera et al., 2006, Weir et al., 1997).

4.3 Intensivierte Therapie versus konventionelle Therapie

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde der Vergleich der zwei verschiedenen Therapiemodalitäten, einer retrospektiv und einer prospektiv betrachteten Gruppe, dargestellt, die sich in Form der bestehenden Insulintherapie unterscheiden. Die Einführung einer intensivierten Insulintherapie bei der hier untersuchten Patientengruppe, basierte unter anderem auch auf den Erkenntnissen zahlreicher Studien, die sowohl überwiegend positive aber auch negative Aspekte einer IIT darstellten (Finfer et al., 2009, van den Berghe et al., 2001).

4.3.1 Güte der intensivierten Therapie

Zum Zeitpunkt der Einführung der intensivierten Insulintherapie sollten zunächst neue Zielwerte der Therapie definiert werden. Ziel war es, den Blutzucker zwischen 4,4 bis 6,1 mmol/l einzustellen, um so Hyperglykämien möglichst vollständig zu vermeiden.

Diese vorgenommenen Zielwerte konnten in unserer Therapiegruppe nicht immer eingehalten werden. Es ließ sich daher kein signifikanter Unterschied in der Blutzuckereinstellung beider Therapiegruppen darstellen. Es konnte jedoch ein Trend zugunsten der intensiviert behandelten Patienten verzeichnet werden. Mehrere Faktoren können die Güte der intensivierten Therapie beeinträchtigt haben:

Trotz einer detaillierten Arbeitsanweisung des ärztlichen und pflegerischen Personals zu Beginn der neu eingeführten Therapie, könnte die wechselnde Betreuung der Patienten eine Ursache für die fehlende Signifikanz in der Blutzuckereinstellung gewesen sein. Schichtarbeit oder ein Wechsel im ärztlichen Personal könnten so zu einer geringeren Protokolleinhaltung geführt haben. Diese Umstände werden bereits in vorherigen Studien beschrieben (Taylor et al., 2006). Ein weiterer Grund könnte im Risiko einer auftretenden Hypoglykämie gesehen werden. Dieses Risiko, Hypoglykämien zu verursachen, könnte zu einer unbewusst zurückhaltenden Dosierung von Insulin geführt haben. Die Gefahr einer Hypoglykämie und deren mögliche Folgen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie war ein erheblicher Kritikpunkt bzw. ein Abbruchkriterium in vorangegangenen Studien (Brunkhorst et al., 2008).

Die Durchführung einer IIT stellt eine komplexe und aufwendige Behandlungsmethode dar. Die Ergebnisse einer solchen Therapie sind unter anderem abhängig von der Ausführung der Intervention, der Genauigkeit der Blutzuckermessung und der Umsetzung der Therapieprotokolle. Die Schwierigkeit der Umsetzung einer intensivierten Insulintherapie wurde auch im Vorfeld bereits thematisiert und stellt eine generelle Herausforderung in der Behandlung von intensivmedizinischen Patienten dar (De Block et al., 2006, Meynaar et al., 2007).

4.3.2 Hyper- und Hypoglykämien

Eine Hyperglykämie in beiden Therapiegruppen wurde definiert als einmaliges bzw. mehrmaliges Ereignis eines Blutzuckerwertes über 10 mmol/l. Anhand der Häufigkeit des Auftretens von Hyperglykämien kann auch die Güte der intensivierten Therapieeinstellung beurteilt werden. Es zeigt sich ebenfalls eine Tendenz zugunsten der intensiviert therapierten Patienten.

Es muss beachtet werden, dass in unserer Studie Hypoglykämien ab einem Blutzuckerwert von ≤ 3 mmol/l definiert und vermieden wurden. Trotz der Tendenz zur engeren Blutzuckereinstellung in der intensiviert therapierten Gruppe, trat kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämien auf. In der Literatur waren Hypoglykämien zum Teil erst ab einem Wert von unter 2,2 mmol/l definiert (Arabi et al., 2008, Finfer et al., 2009, Kaukonen et al., 2009, van den Berghe et al., 2001, Wiener et al., 2008). Dies stellt die untere Grenze des grundlegenden Bedarfs an Glukose im Gehirn dar. Mit dem höheren Schwellenwert von 3mmol/l war beabsichtigt, schwere Komplikationen eher zu vermeiden. Keiner unserer Patienten unterschritt einen Wert von 2,2mmol/l.

Die in unserer Arbeit ermittelten Werte (bei 5,7% der Patienten in der KTG bzw. bei 12,5% der Patienten in der ITG trat eine Hypoglykämie auf) stimmen mit den Angaben anderer Literatur überein. Hier wurden die Häufigkeit des Vorkommens von Hypoglykämien in einem Bereich zwischen 2% und 28,5% für eine straffe Glukoseeinstellung und in einem Bereich zwischen 0,5% und 7% für konventionelle behandelten Patienten beschrieben (Arabi et al., 2008, Finfer et al., 2009, Iapichino et al., 2008, Kaukonen et al., 2009, van den Berghe et al., 2001, Wiener et al., 2008). Schwerwiegende Komplikationen infolge hypoglykämischer Werte wurden bei dem hier untersuchten Patientengut nicht beobachtet.

4.3.3 Vergleich der Therapieformen

Da unser Ziel, einen signifikanten Unterschied in der Blutzuckereinstellung beider Therapiegruppen darzustellen, nicht erreicht wurde, kann sich die Interpretation der Ergebnisse nur auf den zu verzeichnenden Trend beschränken.

So ließ sich in der Betrachtung der gesamten Ergebnisse eine positive Tendenz bzw. ein Trend zugunsten der intensiviert therapierten Patienten zeigen, der im Folgenden näher betrachtet werden soll.

In Bezug auf die Therapie mit einer Liquordrainage zeigten sich eindeutige Ergebnisse zugunsten der intensiv behandelten Patientengruppe. Die Anlage einer EVD war in der konventionell therapierten Gruppe signifikant höher; dementsprechend wurden auch signifikant mehr Lumbaldrainagen gelegt. Letztlich zeigt sich auch ein Trend in Bezug auf die Notwendigkeit einer Shunt Anlage. Der Median der folgenden Liegedauer einer Lumbaldrainage war mit drei Tagen ebenfalls signifikant kürzer zugunsten der intensiviert therapierten Patienten. Eine sofortige Behandlung der Hyperglykämie führt somit zu Beginn der Therapie zu einer geringeren Notwendigkeit der Drainageanlage. Bei effektiver Weiterbehandlung der Hyperglykämie bestehen kürzere Liegezeiten der Drainagen als Zeichen der schnelleren „Gesundung“ und Abnahme der Notwendigkeit einer permanenten Liquorableitung.

Hinsichtlich der aufgetretenen Infektionen konnte ebenfalls ein eindeutiger Trend dargestellt werden, der bereits durch vorangegangene Studien bestätigt wurde (van den Berghe et al., 2001, Wiener et al., 2008, Yang et al., 2009). Diesbezüglich sind vor allem die Harnwegsinfektionen zu nennen, welche bei den intensiviert therapierten Patienten signifikant geringer auftraten. Dies führt zu der Annahme, dass im Gegensatz zu bestimmten Therapieverfahren (z.B. der kontrollierten Beatmung) eine effektive Hyperglykämie-Behandlung einen stärkeren Einfluss auf das Verhindern von Infektionen hat.

Zwei weitere, prospektiv randomisierte Studien (Bilotta et al., 2007, Yang et al., 2009) beschäftigten sich mit der Auswirkung einer intensivierten Insulintherapie auf einer Intensivstation. Beide Studien unterschieden sich im Hinblick auf die Patientenzahl und das Studiendesign. Beide Autoren zeigten ebenfalls signifikant geringere Infektionsraten in der intensiv-therapierten Behandlungsgruppe. Ein kürzerer Intensiv-Aufenthalt und ein

besseres neurologisches Outcome konnte nur durch Yang et al. gezeigt werden. Entscheidend ist jedoch, dass in dieser Studie keine Angaben über die erzielten Blutzuckeranpassungen gemacht wurden. Daher sollten derartige Ergebnisse mit Einschränkungen betrachtet werden.

In Bezug auf das Auftreten von Vasospasmen und hierdurch bedingte Infarkte zeigten sich die Ergebnisse wie erwartet. Analog zu der Güte der intensivierten Therapie war lediglich ein Trend zu Gunsten dieser Therapieform zu erwarten.

In puncto TISS- und SAPS-Score sind die Ergebnisse widersprüchlich hinsichtlich der gesamten betrachteten Ergebnisse. Es zeigten sich insgesamt höhere Scores in der intensiviert therapierten Gruppe. Mit diesen Scores sollten objektivierbare Marker zur Darstellung des Therapieaufwandes und der Krankheitsschwere geschaffen werden. Jedoch lassen sich mitarbeiterbezogene Schwankungen in der Erfassung der Scores nicht ausschließen. Hier könnte ein Grund für dieses Ergebnis liegen. Weiterhin kann auch eine fehlerhafte Dokumentation des komplexen Punktesystems in Betracht gezogen werden. Letztendlich fehlt eine vollständige Erklärung für diese widersprüchlichen Ergebnisse. Da im ersten Teil dieser Studie eindeutige Ergebnisse bezüglich der schädigenden Wirkung einer Hyperglykämie auch anhand des TISS- und SAPS-Scores dargestellt wurden, sind diese Ergebnisse hier nur unter Vorbehalt in Bezug auf ihre Richtigkeit zu betrachten.

Abschließend zeigte sich im Hinblick auf das Outcome und die Liegedauer der Patienten ein erwartungsgemäß positives Ergebnis. Ein Trend zu einem besseren Outcome und kürzeren Liegedauern konnte dargestellt werden. Dieser Trend prägt sich vor allem bei Patienten mit guter Erholung, hier vor allem Patienten mit einem GOS von 5 bzw. mRS von 1 aus. Eine 2009 veröffentlichte Studie mit einem „aggressiven Hyperglykämie-Management“ konnte zeigen, dass bei Einhalten des Blutzuckerzielbereiches ein gutes Outcome assoziiert war (Latorre et al., 2009). Dieser Aspekt stützt den positiven Trend der Ergebnisse unserer intensiviert therapierten Patienten und gibt Anlass zur Fortführung einer intensivierten Insulintherapie mit verbesserter Güte der Therapieeinstellung.

4.4 Optimales Therapieregime – ein Ausblick

Wir konnten einen direkten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer Hyperglykämie und allgemein-intensivmedizinischen Parametern sowie spezifisch-neurochirurgischen Parametern zeigen. Aufgrund dieser Erkenntnisse, pathophysiologischen Überlegungen und positiven Trends in unserer IIT, vermuten wir einen nachhaltigen, positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf durch eine intensivisierte Blutzuckerkontrolle. Folglich ist eine stärkere Blutzuckerkontrolle und bessere Einstellung des Blutzuckers bei SAB-Patienten gerechtfertigt. Zunächst sollten Maßnahmen zur besseren Umsetzung einer intensivierten Insulintherapie weiter evaluiert werden:

Standardisierte Messverfahren zu fest gesetzten Zeiten mit anschließender Insulingabe, die zu einer exakteren Blutzuckereinstellung und so zur Vermeidung von sowohl Hyper- als auch Hypoglykämien führen, sollten Voraussetzung für eine intensivierte Therapie sein. Hier kann als Lösungsansatz beispielsweise ein extra bereitgestelltes „Insulin-Team“ eine wirtschaftlich lohnende Investition für eine Intensivstation sein (Sadhu et al., 2008). Das Stichwort lautet „moderate Insulintherapie“. Sie minimiert Nachteile einer dauerhaft bestehenden Hyperglykämie, ohne das Risiko einer lebensbedrohlichen Hypoglykämie zu groß werden zu lassen. Eine moderate Therapie mit Blutzuckerspiegeln zwischen 4 bis 7 mmol/l ist anzustreben.

Ein wichtiges Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass vor allem Patienten in einem besseren Initialzustand von einer Hyperglykämie negativ beeinflusst werden. Folglich ist zu überlegen, ob man das Augenmerk der intensivierten Therapie auf diese Patientenuntergruppe legt, da hier höchst wahrscheinlich der größte Benefit einer solchen Therapie, insbesondere in Relation zum Risiko, besteht.

Der größte Kritikpunkt einer intensivierten Insulintherapie, der, wie erwähnt, in vorangegangenen Studien bereits zu Abbrüchen geführt hat, ist das Auftreten von Hypoglykämien durch die Verabreichung von Insulin (Brunkhorst et al., 2008). Hier könnte der Einsatz von Antidiabetika auf der Intensivstation eine Alternative zur Insulintherapie darstellen. Studien haben sich bereits mit dem Effekt des Inkretin-Hormons, glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) in Hinblick auf eine Blutzuckereinstellung bei kritisch erkrankten Patienten auf einer Intensivstation beschäftigt. Durch dieses Peptidhormon wird ein erhöhter

Blutzucker normalisiert. Da der Effekt von vorhandener Glukose abhängig ist, tritt die Wirkung ohne die Gefahr einer Hypoglykämie ein. Eingesetzt werden kann es sowohl bei Patienten mit einem bekanntem Typ 2 Diabetes als auch bei „gesunden“ Patienten (Deane et al., 2009). Eine Einschränkung stellt die kleine Patientengruppe der Typ 1 Diabetiker dar, die auf die exogene Gabe von Insulin zu jeder Zeit angewiesen ist.

Ein weiterer Aspekt zur Behandlung der Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten ist die zusätzliche Maßnahme einer kohlenhydratarmen Substitutionsstrategie. Dies stellt kein alternatives Therapieregime dar, sondern kann zusätzlich zu einer Insulintherapie eingesetzt werden, um Insulingaben einzusparen und so Hypoglykämien zu vermeiden (de Azevedo et al., 2010).

5 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Zusammenhang zwischen hyperglykämischer Stoffwechsellage und klinischem Verlauf bei Patienten nach Subarachnoidalblutung und möglicher Einfluss einer intensivierten Insulintherapie

eingereicht von: Jana Gelshorn

angefertigt an: Universitätsklinikum Leipzig - Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

betreut von: Prof. Dr. med. J. Meixensberger und PD Dr. med. habil. Ch. Renner

Oktober 2014

Seit 2001 ist die intensivierte Insulintherapie eine Debatte in der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten. Es ist immer noch unklar, ob sie einen positiven Effekt auf manche Patientenuntergruppen auf der Intensivstation hat und wenn ja, wie stark eine intensivierte Therapie ausfallen sollte.

Um einen möglichen Profit dieser Therapie für Patienten mit SAB zu identifizieren, analysierten wir den Einfluss eines steigenden Blutzuckers während des Intensivaufenthaltes in zwei verschiedenen Therapiemodalitäten.

Zunächst wurden die Auswirkungen einer bestehenden Hyperglykämie auf den Zustand der Patienten mit einer Subarachnoidalblutung betrachtet. Indikatoren waren intensivmedizinische Verlaufsparemeter, die Auswirkung auf die krankheitsspezifische Therapie, Komplikationen und das Outcome der Patienten. Von besonderem Interesse waren dabei das Verhältnis von Blutzuckereinstellung und Liquorzirkulation, das Auftreten von Vasospasmen bzw. Infektionen und das Outcome.

Die Blutzuckereinstellung eines jeden Patienten wurde präsentiert als Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l. Erstmalig konnte nicht nur die Höhe, sondern auch die Dauer der auftretenden Hyperglykämie mittels Integration betrachtet werden.

Es konnte ein negativer Einfluss einer hyperglykämischen Stoffwechsellaage auf den Krankheitsverlauf der Patienten dargestellt werden. Hervorzuheben sind hier vor allem Patienten, die sich initial in einem besseren Zustand befanden: Sie würden am stärksten von einer Blutzuckereinstellung profitieren, bei bestmöglicher Relation von Nutzen und Risiko.

Anschließend erfolgte die Einführung einer intensivierten Insulintherapie. Ziel war es, den Blutzucker konsequenter einzustellen und somit hyperglykämische Blutzuckerwerte zu vermeiden, ohne jedoch ein zu großes Risiko von Hypoglykämien einzugehen.

Für die konventionell therapierte Gruppe (Blutzucker-Zielwert: < 10 mmol/l) und die intensiviert therapierte Gruppe (Blutzucker-Zielwert: 4,4 bis 6,1 mmol/l) wurde das Verhältnis zwischen den Größen der ermittelten Blutzuckerflächen und intensivmedizinischen Parametern vergleichend analysiert.

Der Vergleich beider Therapiegruppen ergab sowohl signifikante Unterschiede als auch positive Trends zugunsten der intensiviert therapierten Gruppe, obwohl ein statistisch signifikanter Unterschied der Blutzuckereinstellung nicht erzielt werden konnte. Unterschiede sind vor allem in der Häufigkeit der Verwendung einer Liquordrainage sowie im Auftreten von Infektionen zu nennen.

Die Ergebnisse belegen, dass eine Behandlung der persistierenden Hyperglykämie einen Therapievorteil für Patienten mit SAB während des Intensivaufenthaltes bringt. Anzustreben ist eine moderate Insulintherapie mit Blutzuckerwerten zwischen 4 und 7 mmol/l.

Entgegen Annahmen aufgrund vorangegangener Studien, traten Hypoglykämien in der intensiviert therapierten Gruppe nicht signifikant häufiger auf und stellten somit kein Ausschlusskriterium einer solchen Therapie dar.

Literaturverzeichnis

- (2000) Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*, 31, 1843-50.
- AGHA, A., BEIN, T., FROHLICH, D., HOFER, S., KRENZ, D. & JAUCH, K. W. (2002) ["Simplified Acute Physiology Score" (SAPS II) in the assessment of severity of illness in surgical intensive care patients]. *Chirurg*, 73, 439-42.
- ALAIN BARTH, Z. A. D. S. (2000) Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung. *Schweizerische Ärztezeitung*. Bern.
- ALBERTI, O., BECKER, R., BENES, L., WALLENFANG, T. & BERTALANFFY, H. (2000) Initial hyperglycemia as an indicator of severity of the ictus in poor-grade patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*, 102, 78-83.
- ALTMAN, D. G. (1990) *Practical Statistics for Medical Research*, Chapman & Hall/CRC.
- ARABI, Y. M., DABBAGH, O. C., TAMIM, H. M., AL-SHIMEMERI, A. A., MEMISH, Z. A., HADDAD, S. H., SYED, S. J., GIRIDHAR, H. R., RISHU, A. H., AL-DAKER, M. O., KAHOU, S. H., BRITTS, R. J. & SAKKIHA, M. H. (2008) Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med*, 36, 3190-7.
- BADJATIA, N., TOPCUOGLU, M. A., BUONANNO, F. S., SMITH, E. E., NOGUEIRA, R. G., RORDORF, G. A., CARTER, B. S., OGILVY, C. S. & SINGHAL, A. B. (2005) Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*, 33, 1603-9; quiz 1623.
- BAMFORD, J., SANDERCOCK, P., DENNIS, M., BURN, J. & WARLOW, C. (1990) A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53, 16-22.
- BEREK, K., KIECHL, S., PFAUSLER, B., AUCKENTHALER, A. & SCHMUTZHARD, E. (1992) Prognostic indices in subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 339, 68.
- BILOTTA, F., SPINELLI, A., GIOVANNINI, F., DORONZIO, A., DELFINI, R. & ROSA, G. (2007) The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol*, 19, 156-60.
- BLAND, M. (2000) *An Introduction to Medical Statistics*, Oxford University Press.
- BORTZ, J. (2005) *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*, Springer.
- BRODERICK, J. P., BROTT, T. G., DULDNER, J. E., TOMSICK, T. & LEACH, A. (1994) Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 25, 1342-7.
- BROMBERG, J. E., RINKEL, G. J., ALGRA, A., GREEBE, P., VAN DUYN, C. M., HASAN, D., LIMBURG, M., TER BERG, H. W., WIJDEKES, E. F. & VAN GIJN, J. (1995) Subarachnoid

- haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *Bmj*, 311, 288-9.
- BRUNKHORST, F. M., ENGEL, C., BLOOS, F., MEIER-HELLMANN, A., RAGALLER, M., WEILER, N., MOERER, O., GRUENDLING, M., OPPERT, M., GROND, S., OLTHOFF, D., JASCHINSKI, U., JOHN, S., ROSSAINT, R., WELTE, T., SCHAEFER, M., KERN, P., KUHN, E., KIEHNTOFF, M., HARTOG, C., NATANSON, C., LOEFFLER, M. & REINHART, K. (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 358, 125-39.
- CAPES, S. E., HUNT, D., MALMBERG, K., PATHAK, P. & GERSTEIN, H. C. (2001) Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*, 32, 2426-32.
- CHAPPELL, E. T., MOURE, F. C. & GOOD, M. C. (2003) Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery*, 52, 624-31; discussion 630-1.
- CLAASSEN, J., VU, A., KREITER, K. T., KOWALSKI, R. G., DU, E. Y., OSTAPKOVICH, N., FITZSIMMONS, B. F., CONNOLLY, E. S. & MAYER, S. A. (2004) Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*, 32, 832-8.
- CULLEN, D. J., CIVETTA, J. M., BRIGGS, B. A. & FERRARA, L. C. (1974) Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med*, 2, 57-60.
- CURNES, J. T., SHOGRY, M. E., CLARK, D. C. & ELSNER, H. J. (1993) MR angiographic demonstration of an intracranial aneurysm not seen on conventional angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 14, 971-3.
- DAMMERT, S., KRINGS, T., MOLLER-HARTMANN, W., UEFFING, E., HANS, F. J., WILLMES, K., MULL, M. & THRON, A. (2004) Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: comparison with conventional angiography. *Neuroradiology*, 46, 427-34.
- DE AZEVEDO, J. R., DE ARAUJO, L. O., DA SILVA, W. S. & DE AZEVEDO, R. P. (2010) A carbohydrate-restrictive strategy is safer and as efficient as intensive insulin therapy in critically ill patients. *J Crit Care*, 25, 84-9.
- DE BLOCK, C., MANUEL, Y. K. B., VAN GAAL, L. & ROGIERS, P. (2006) Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*, 29, 1750-6.
- DE ROOIJ, N. K., LINN, F. H., VAN DER PLAS, J. A., ALGRA, A. & RINKEL, G. J. (2007) Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 1365-72.
- DEANE, A. M., CHAPMAN, M. J., FRASER, R. J., BURGSTAD, C. M., BESANKO, L. K. & HOROWITZ, M. (2009) The effect of exogenous glucagon-like peptide-1 on the glycaemic response to small intestinal nutrient in the critically ill: a randomised double-blind placebo-controlled cross over study. *Crit Care*, 13, R67.
- DEHDASHTI, A. R., RILLIET, B., RUFENACHT, D. A. & DE TRIBOLET, N. (2004) Shunt-dependent hydrocephalus after rupture of intracranial aneurysms: a prospective study of the influence of treatment modality. *J Neurosurg*, 101, 402-7.
- DELLINGER, R. P., LEVY, M. M., CARLET, J. M., BION, J., PARKER, M. M., JAESCHKE, R., REINHART, K., ANGUS, D. C., BRUN-BUISSON, C., BEALE, R., CALANDRA, T., DHAINAUT, J. F., GERLACH, H., HARVEY, M., MARINI, J. J., MARSHALL, J., RANIERI, M., RAMSAY, G., SEVRANSKY, J., THOMPSON, B. T., TOWNSEND, S., VENDER, J. S., ZIMMERMAN, J. L. & VINCENT, J. L. (2008) Surviving Sepsis Campaign: international

- guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*, 34, 17-60.
- DORAI, Z., HYNAN, L. S., KOPITNIK, T. A. & SAMSON, D. (2003) Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 52, 763-9; discussion 769-71.
- DUNGAN, K. M., BRAITHWAITE, S. S. & PREISER, J. C. (2009) Stress hyperglycaemia. *Lancet*, 373, 1798-807.
- EDLOW, J. A. (2005) Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2, 99-109.
- EDLOW, J. A. & CAPLAN, L. R. (2000) Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*, 342, 29-36.
- FEIGIN, V. L., RINKEL, G. J., LAWES, C. M., ALGRA, A., BENNETT, D. A., VAN GIJN, J. & ANDERSON, C. S. (2005) Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*, 36, 2773-80.
- FIEBACH, J. B., SCHELLINGER, P. D., GASS, A., KUCINSKI, T., SIEBLER, M., VILLRINGER, A., OLKERS, P., HIRSCH, J. G., HEILAND, S., WILDE, P., JANSEN, O., ROTHER, J., HACKE, W. & SARTOR, K. (2004) Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*, 35, 502-6.
- FINFER, S., CHITTOCK, D. R., SU, S. Y., BLAIR, D., FOSTER, D., DHINGRA, V., BELLOMO, R., COOK, D., DODEK, P., HENDERSON, W. R., HEBERT, P. C., HERITIER, S., HEYLAND, D. K., MCARTHUR, C., MCDONALD, E., MITCHELL, I., MYBURGH, J. A., NORTON, R., POTTER, J., ROBINSON, B. G. & RONCO, J. J. (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 360, 1283-97.
- FISHER, C. M., KISTLER, J. P. & DAVIS, J. M. (1980) Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 6, 1-9.
- FRONTERA, J. A., FERNANDEZ, A., CLAASSEN, J., SCHMIDT, M., SCHUMACHER, H. C., WARTENBERG, K., TEMES, R., PARRA, A., OSTAPKOVICH, N. D. & MAYER, S. A. (2006) Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke*, 37, 199-203.
- FUJII, Y., TAKEUCHI, S., SASAKI, O., MINAKAWA, T., KOIKE, T. & TANAKA, R. (1996) Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 84, 35-42.
- GRIESDALE, D. E., DE SOUZA, R. J., VAN DAM, R. M., HEYLAND, D. K., COOK, D. J., MALHOTRA, A., DHALIWAL, R., HENDERSON, W. R., CHITTOCK, D. R., FINFER, S. & TALMOR, D. (2009) Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *Cmaj*, 180, 821-7.
- GUGLIELMI, G., VINUELA, F., SEPETKA, I. & MACELLARI, V. (1991) Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg*, 75, 1-7.
- HIJDRA, A., BRAAKMAN, R., VAN GIJN, J., VERMEULEN, M. & VAN CREVEL, H. (1987) Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Complications and outcome in a hospital population. *Stroke*, 18, 1061-7.
- HUNT, W. E. & HESS, R. M. (1968) Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 28, 14-20.
- IAPICHINO, G., ALBICINI, M., UMBRELLO, M., SACCONI, F., FERMO, I., PAVLOVICH, R., PARONI, R., BELLANI, G., MISTRALETTI, G., CUGNO, M., PESENTI, A. & GATTINONI, L. (2008) Tight glycemic control does not affect asymmetric-dimethylarginine in septic patients. *Intensive Care Med*, 34, 1843-50.

- INGALL, T. J., WHISNANT, J. P., WIEBERS, D. O. & O'FALLON, W. M. (1989) Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke*, 20, 718-24.
- JAKOBSSON, K. E., SAVELAND, H., HILLMAN, J., EDNER, G., ZYGMUNT, S., BRANDT, L. & PELLETTIERI, L. (1996) Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 85, 995-9.
- JENNETT, B. & BOND, M. (1975) Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1, 480-4.
- JOHNSTON, S. C., WILSON, C. B., HALBACH, V. V., HIGASHIDA, R. T., DOWD, C. F., MCDERMOTT, M. W., APPLEBURY, C. B., FARLEY, T. L. & GRESS, D. R. (2000) Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks. *Ann Neurol*, 48, 11-9.
- KASSELL, N. F., TORNER, J. C., HALEY, E. C., JR., JANE, J. A., ADAMS, H. P. & KONGABLE, G. L. (1990) The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg*, 73, 18-36.
- KAUKONEN, K. M., RANTALA, M., PETTILA, V. & HYNINEN, M. (2009) Severe hypoglycemia during intensive insulin therapy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 53, 61-5.
- KEENE, A. R. & CULLEN, D. J. (1983) Therapeutic Intervention Scoring System: update 1983. *Crit Care Med*, 11, 1-3.
- KIM, J. A., MONTAGNANI, M., KOH, K. K. & QUON, M. J. (2006) Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*, 113, 1888-904.
- LAIDLAW, J. D. & SIU, K. H. (2002) Ultra-early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age. *J Neurosurg*, 97, 250-8; discussion 247-9.
- LANZINO, G., KASSELL, N. F., GERMANSON, T., TRUSKOWSKI, L. & ALVES, W. (1993) Plasma glucose levels and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 79, 885-91.
- LATORRE, J. G., CHOU, S. H., NOGUEIRA, R. G., SINGHAL, A. B., CARTER, B. S., OGILVY, C. S. & RORDORF, G. A. (2009) Effective glycemic control with aggressive hyperglycemia management is associated with improved outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 40, 1644-52.
- LAZZERI, C., TARQUINI, R., GIUNTA, F. & GENSINI, G. F. (2009) Glucose dysmetabolism and prognosis in critical illness. *Intern Emerg Med*, 4, 147-56.
- LE GALL, J. R., LEMESHOW, S. & SAULNIER, F. (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama*, 270, 2957-63.
- LE GALL, J. R., LOIRAT, P., ALPEROVITCH, A., GLASER, P., GRANTHIL, C., MATHIEU, D., MERCIER, P., THOMAS, R. & VILLERS, D. (1984) A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med*, 12, 975-7.
- LEBLANC, R. (1987) The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 66, 35-9.
- LINN, F. H., RINKEL, G. J., ALGRA, A. & VAN GIJN, J. (1996) Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*, 27, 625-9.
- MALLOUHI, A., FELBER, S., CHEMELLI, A., DESSL, A., AUER, A., SCHOCKE, M., JASCHKE, W. R. & WALDENBERGER, P. (2003) Detection and characterization of intracranial aneurysms with MR angiography: comparison of volume-rendering and maximum-intensity-projection algorithms. *AJR Am J Roentgenol*, 180, 55-64.

- MAYBERG, M. R., BATJER, H. H., DACEY, R., DIRINGER, M., HALEY, E. C., HEROS, R. C., STERNAU, L. L., TORNER, J., ADAMS, H. P., JR., FEINBERG, W. & ET AL. (1994) Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 25, 2315-28.
- MCGIRT, M. J., WOODWORTH, G. F., ALI, M., THAN, K. D., TAMARGO, R. J. & CLATTERBUCK, R. E. (2007) Persistent perioperative hyperglycemia as an independent predictor of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 107, 1080-5.
- MEYNAAR, I. A., DAWSON, L., TANGKAU, P. L., SALM, E. F. & RIJKS, L. (2007) Introduction and evaluation of a computerised insulin protocol. *Intensive Care Med*, 33, 591-6.
- MIRANDA, D. R., DE RIJK, A. & SCHAUFELI, W. (1996) Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med*, 24, 64-73.
- MITCHELL, P., WILKINSON, I. D., HOGGARD, N., PALEY, M. N., JELLINEK, D. A., POWELL, T., ROMANOWSKI, C., HODGSON, T. & GRIFFITHS, P. D. (2001) Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70, 205-11.
- NILSSON, O. G., LINDGREN, A., STAHL, N., BRANDT, L. & SAVELAND, H. (2000) Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69, 601-7.
- OHKUMA, H., FUJITA, S. & SUZUKI, S. (2002) Incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Shimokita, Japan, from 1989 to 1998. *Stroke*, 33, 195-9.
- OSTERGAARD, J. R. (1991) Headache as a warning symptom of impending aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cephalalgia*, 11, 53-5.
- PARK, S. K., CHUN, H. J., KIM, D. W., IM, T. H., HONG, H. J. & YI, H. J. (2009) Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in predicting hospital mortality of neurosurgical intensive care unit patients. *J Korean Med Sci*, 24, 420-6.
- PERTUISET, B., HAISA, T., BORDI, L., ABOU OUF, S. & EISSA, M. (1989) Detection of a ruptured aneurysmal sac by MRI in a case of negative angiogram. Successful clipping of an anterior communicating artery aneurysm. Case report. *Acta Neurochir (Wien)*, 100, 84-6.
- POBERESKIN, L. H. (2001) Incidence and outcome of subarachnoid haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70, 340-3.
- QURESHI, A. I., SURI, M. F., YAHIA, A. M., SUAREZ, J. I., GUTERMAN, L. R., HOPKINS, L. N. & TAMARGO, R. J. (2001) Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 49, 607-12; discussion 612-3.
- RAABE, A., BECK, J., BERKEFELD, J., DEINSBERGER, W., MEIXENSBERGER, J., SCHMIEDEK, P., SEIFERT, V., STEINMETZ, H., UNTERBERG, A., VAJKOCZY, P. & WERNER, C. (2005) [Recommendations for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage]. *Zentralbl Neurochir*, 66, 79-91.
- RODBARD, H. W., BLONDE, L., BRAITHWAITE, S. S., BRETT, E. M., COBIN, R. H., HANDELSMAN, Y., HELLMAN, R., JELLINGER, P. S., JOVANOVIC, L. G., LEVY, P., MECHANICK, J. I. & ZANGENEH, F. (2007) American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract*, 13 Suppl 1, 1-68.
- ROSENORN, J., ESKESEN, V., SCHMIDT, K. & RONDE, F. (1987) The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 67, 329-32.

- RUIGROK, Y. M., BUSKENS, E. & RINKEL, G. J. (2001) Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 32, 1173-5.
- RUIGROK, Y. M., RINKEL, G. J., ALGRA, A., RAAJMAKERS, T. W. & VAN GIJN, J. (2004) Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 62, 891-4.
- SACHS, L., HEDDERICH, J. (2006) *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*, Springer.
- SADHU, A. R., ANG, A. C., INGRAM-DRAKE, L. A., MARTINEZ, D. S., HSUEH, W. A. & ETTNER, S. L. (2008) Economic benefits of intensive insulin therapy in critically ill patients: the targeted insulin therapy to improve hospital outcomes (TRIUMPH) project. *Diabetes Care*, 31, 1556-61.
- SCHIEVINK, W. I. (1997) Intracranial aneurysms. *N Engl J Med*, 336, 28-40.
- SCHIEVINK, W. I., KAREMAKER, J. M., HAGEMAN, L. M. & VAN DER WERF, D. J. (1989) Circumstances surrounding aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*, 32, 266-72.
- SCHLENK, F., NAGEL, A., GRAETZ, D. & SARRAFZADEH, A. S. (2008) Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med*, 34, 1200-7.
- SETHI, H., MOORE, A., DERVIN, J., CLIFTON, A. & MACSWEENEY, J. E. (2000) Hydrocephalus: comparison of clipping and embolization in aneurysm treatment. *J Neurosurg*, 92, 991-4.
- SPENDEL, M. C. (2008) Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung: Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Komplikationen. *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie*, 9, 20-30.
- STEINKE, D., WEIR, B. & DISNEY, L. (1987) Hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neurol Res*, 9, 3-9.
- TAYLOR, B. E., SCHALLOM, M. E., SONA, C. S., BUCHMAN, T. G., BOYLE, W. A., MAZUSKI, J. E., SCHUERER, D. E., THOMAS, J. M., KAISER, C., HUEY, W. Y., WARD, M. R., ZACK, J. E. & COOPERSMITH, C. M. (2006) Efficacy and safety of an insulin infusion protocol in a surgical ICU. *J Am Coll Surg*, 202, 1-9.
- TEASDALE, G. & JENNETT, B. (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2, 81-4.
- TEASDALE, G. M., DRAKE, C. G., HUNT, W., KASSELL, N., SANO, K., PERTUISET, B. & DE VILLIERS, J. C. (1988) A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51, 1457.
- TOLIAS, C. M. & CHOKSEY, M. S. (1996) Will increased awareness among physicians of the significance of sudden agonizing headache affect the outcome of subarachnoid hemorrhage? Coventry and Warwickshire Study: audit of subarachnoid hemorrhage (establishing historical controls), hypothesis, campaign layout, and cost estimation. *Stroke*, 27, 807-12.
- VAN DEN BERGHE, G., SCHOONHEYDT, K., BECX, P., BRUYNINCKX, F. & WOUTERS, P. J. (2005) Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*, 64, 1348-53.
- VAN DEN BERGHE, G., WOUTERS, P., WEEKERS, F., VERWAEST, C., BRUYNINCKX, F., SCHETZ, M., VLASSELAERS, D., FERDINANDE, P., LAUWERS, P. & BOUILLON, R. (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 345, 1359-67.
- VAN GIJN, J., KERR, R. S. & RINKEL, G. J. (2007) Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 369, 306-18.

- VAN GIJN, J. & RINKEL, G. J. (2001) Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*, 124, 249-78.
- VAN GIJN, J. & VAN DONGEN, K. J. (1982) The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology*, 23, 153-6.
- VAN SWIETEN, J. C., KOUDSTAAL, P. J., VISSER, M. C., SCHOUTEN, H. J. & VAN GIJN, J. (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19, 604-7.
- VENKATESH, B., SHEN, Q. & LIPMAN, J. (2002) Continuous measurement of cerebral blood flow velocity using transcranial Doppler reveals significant moment-to-moment variability of data in healthy volunteers and in patients with subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*, 30, 563-9.
- WEIR, B., MACDONALD, R. L. & STOODLEY, M. (1999) Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*, 72, 27-46.
- WEIR, C. J., MURRAY, G. D., DYKER, A. G. & LEES, K. R. (1997) Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *Bmj*, 314, 1303-6.
- WIENER, R. S., WIENER, D. C. & LARSON, R. J. (2008) Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *Jama*, 300, 933-44.
- YANG, M., GUO, Q., ZHANG, X., SUN, S., WANG, Y., ZHAO, L., HU, E. & LI, C. (2009) Intensive insulin therapy on infection rate, days in NICU, in-hospital mortality and neurological outcome in severe traumatic brain injury patients: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*, 46, 753-8.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: SAB mit akutem Subduralhämatom bzw. intraventrikulärem Hämatom (Spendel, 2008)	6
Abbildung 2: Darstellung der Blutzuckerwerte als Fläche über dem Referenzwert 4 mmol/l 23	
Abbildung 3: Transformation der rechtsschief verteilten Blutzuckerflächen (linke Abbildung) mittels Wurzelfunktion	29
Abbildung 4: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der Liegedauer einer Liquordrainage (Tage).....	31
Abbildung 5: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der EVD Liegedauer (Tage)	31
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der LD Liegedauer (Tage).....	32
Abbildung 7: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der kontrollierten Beatmung (Stunden).....	33
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der Ernährung per Magensonde (Tage)	33
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der Liegedauer einer ICP-Sonde (Tage).....	34
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und dem TISS-Score	35
Abbildung 11: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und dem SAPS-Score.....	36
Abbildung 12: Boxplot: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Infektionen und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l	44
Abbildung 13: Boxplot: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Pneumonien und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l	45
Abbildung 14: Boxplot: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Harnwegsinfektionen und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l.....	45
Abbildung 15: Boxplot: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von weiteren Infektionen und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l.....	46

Abbildung 16: Boxplot: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vasospasmen und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l	46
Abbildung 17: Boxplot: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von vasospastisch bedingten Infarkten und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l	47
Abbildung 18: Boxplot: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Shunt-Anlagen und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l	48
Abbildung 19: Boxplot: Zusammenhang zwischen der Glasgow Outcome Scale und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l	49
Abbildung 20: Boxplot: Zusammenhang zwischen der modified Rankin Scale und der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l	50
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der ITS-Aufenthaltsdauer (Tage)	50
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen einer steigenden Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l und der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer (Tage).....	51
Abbildung 23: Boxplot: Vergleich beider Therapiegruppen anhand der Größe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l zur Darstellung der Güte der intensivierten Insulintherapie	53
Abbildung 24: Boxplot: Darstellung der Drainage-Liegedauer (Tage) im Vergleich beider Therapiegruppen.....	57
Abbildung 25: Boxplot: Darstellung der EVD-Liegedauer (Tage) im Vergleich beider Therapiegruppen.....	57
Abbildung 26: Boxplot: Darstellung der LD-Liegedauer (Tage) im Vergleich beider Therapiegruppen.....	58
Abbildung 27: Boxplot: Darstellung der kontrollierten Beatmungsdauer (Stunden) im Vergleich beider Therapiegruppen	59
Abbildung 28: Boxplot: Darstellung der Dauer einer Ernährung über eine Magensonde (Tage) im Vergleich beider Therapiegruppen	60
Abbildung 29: Boxplot: Darstellung der ICP-Sonden-Liegedauer (Tage) im Vergleich beider Therapiegruppen.....	61
Abbildung 30: Boxplot: Darstellung der Höhe des TISS-Scores im Vergleich beider Therapiegruppen.....	62

Abbildung 31: Boxplot: Darstellung der Höhe des SAPS-Scores im Vergleich beider Therapiegruppen.....	62
Abbildung 32: Boxplot: Darstellung der Höhe der ITS-Aufenthaltsdauer (Tage) im Vergleich beider Therapiegruppen	67
Abbildung 33: Boxplot: Darstellung der Höhe der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer (Tage) im Vergleich beider Therapiegruppen	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrads einer SAB anhand der WFNS-Klassifikation und der Glasgow Coma Scale (Teasdale and Jennett, 1974, Teasdale et al., 1988).....	5
Tabelle 2: Einteilung des Schweregrads einer SAB anhand der Klassifikation nach Hunt und Hess (Hunt and Hess, 1968)	5
Tabelle 3: Klassifikation des Ausmaßes der Subarachnoidalblutung in der kranialen Computertomographie (Fisher et al., 1980)	7
Tabelle 4: Klinische Klassifizierung nach der Glasgow Outcome Scale (Jennett and Bond, 1975).....	14
Tabelle 5: Klinische Klassifizierung nach der modified Rankin Scale (van Swieten et al., 1988)	14
Tabelle 6: Verteilung des WFNS-Scores	26
Tabelle 7: Verteilung des Fisher-Scores	27
Tabelle 8: Verteilung der Art des Therapieverfahrens.....	27
Tabelle 9: Korrelation und lineare Regression von der Liegedauer einer Liquordrainage, EVD bzw. LD (Tage) und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l	30
Tabelle 10: Korrelation und lineare Regression von der kontrollierten Beatmung (Stunden) bzw. Ernährung per Magensonde (Tage) und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l	32
Tabelle 11: Korrelation und lineare Regression von der Liegedauer einer ICP-Sonde (Tage) und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l.....	34
Tabelle 12: Korrelation und lineare Regression von der Höhe des TISS- bzw. SAPS-Scores und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l	35
Tabelle 13: Lineare Regression der EVD Liegedauer (Tage) bzw. des TISS-Scores und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l in Interaktion mit dem Fisher-Score.....	37
Tabelle 14: Lineare Regression der kontrollierten Beatmung (Stunden) und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l in Interaktion mit dem Alter	39
Tabelle 15: Lineare Regression der kontrollierten Beatmung (Stunden) bzw. des TISS-Scores und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l in Interaktion mit dem WFNS-Scores	40

Tabelle 16: Vergleich der Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l anhand nominal skalierten Parameter	43
Tabelle 17: Vergleich der Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l anhand der Glasgow Outcome Scale.....	48
Tabelle 18: Vergleich der Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l anhand der modified Rankin Scale.....	49
Tabelle 19: Korrelation und lineare Regression von Intensiv- bzw. Krankenhaus-Aufenthaltsdauer (Tage) und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l	51
Tabelle 20: Güte der intensivierten Insulintherapie: Vergleich beider Therapiegruppen anhand der jeweiligen Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l.....	52
Tabelle 21: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer Hyperglykämie (Blutzucker ≥ 10 mmol/l).....	53
Tabelle 22: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer Hypoglykämie (Blutzucker ≤ 3 mmol/l).....	54
Tabelle 23: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein einer Liquordrainage	55
Tabelle 24: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein einer EVD	55
Tabelle 25: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein einer LD.....	56
Tabelle 26: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die verschiedenen Drainage-Liegedauern (Tage).....	56
Tabelle 27: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf die Notwendigkeit einer kontrollierten Beatmung.....	58
Tabelle 28: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf die Notwendigkeit einer Ernährung über eine Magensonde	59
Tabelle 29: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die kontrollierte Beatmungsdauer (Stunden) bzw. die Dauer der Ernährung über eine Magensonde (Tage) ..	59
Tabelle 30: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein einer ICP-Sonde	60
Tabelle 31: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die ICP-Sonden-Liegedauer (Tage).....	61

Tabelle 32: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die Höhe des gesamten TISS- bzw. SAPS-Scores.....	61
Tabelle 33: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer generellen Infektion	63
Tabelle 34: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer Pneumonie	63
Tabelle 35: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer Harnwegsinfektion	64
Tabelle 36: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen weiterer Infektionen	64
Tabelle 37: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein eines Vasospasmus.....	64
Tabelle 38: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein eines vasospastisch bedingten Infarktes	65
Tabelle 39: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein eines Shunts ..	65
Tabelle 40: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf die Verteilung der GOS-Stufen	66
Tabelle 41: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf die Verteilung der mRS-Stufen.....	66
Tabelle 42: Vergleich der beiden Therapiegruppen im Bezug auf die ITS- bzw. Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage).....	67
Tabelle 43: Korrelation und lineare Regression metrisch skalierten Parameter und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l.....	69
Tabelle 44: Vergleich der Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l anhand nominal skalierten Parameter	70
Tabelle 45: Vergleich der Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l anhand der Glasgow Outcome Scale.....	70
Tabelle 46: Vergleich der Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l anhand der modified Rankin Scale.....	71
Tabelle 47: Korrelation und lineare Regression von Intensiv- bzw. Krankenhaus- Aufenthaltsdauer (Tage) und Größe der Blutzuckerfläche über dem Referenzwert 4 mmol/l	71
Tabelle 48: Güte der intensivierten Insulintherapie: Vergleich beider Therapiegruppen anhand der jeweiligen Höhe der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l.....	72

Tabelle 49: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer Hyperglykämie (Blutzucker ≥ 10 mmol/l) und einer Hypoglykämie (Blutzucker ≤ 3 mmol/l)	72
Tabelle 50: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein einer Liquordrainage bzw. einer EVD und LD	73
Tabelle 51: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die verschiedenen Drainage-Liegedauern (Tage).....	73
Tabelle 52: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf die Notwendigkeit einer kontrollierten Beatmung, einer Ernährung über eine Magensonde und auf das Vorhandensein einer ICP-Sonde	74
Tabelle 53: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die kontrollierte Beatmungsdauer (Stunden), die Dauer der Ernährung über eine Magensonde (Tage) und die ICP-Sonden-Liegedauer (Tage).....	74
Tabelle 54: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die Höhe des gesamten TISS- bzw. SAPS-Scores.....	75
Tabelle 55: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer generellen Infektion und einer Pneumonie	75
Tabelle 56: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorkommen einer Harnwegsinfektion und weiterer Infektionen.....	75
Tabelle 57: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein eines Vasospasmus und eines vasospastischen Infarktes	76
Tabelle 58: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf das Vorhandensein eines VP-Shunts	76
Tabelle 59: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf die Verteilung der GOS-Stufen	76
Tabelle 60: Vergleich der Therapiegruppen in Bezug auf die Verteilung der mRS-Stufen.....	77
Tabelle 61: Vergleich der beiden Therapiegruppen in Bezug auf die ITS- bzw. Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage).....	77

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

Vorsitzender: Professor Dr. R. Preiß

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig
Institut für Klinische Pharmakologie, Härtelstraße 16-18, 04107 Leipzig

Vorsitzender:

Prof. Dr. R. Preiß
Institut für Klinische
Pharmakologie

Mitglieder:

Prof. Dr. Dr. Bernhard Frerich
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Kieferchirurgische Poliklinik

Prof. Dr. Derk Olthoff
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

Prof. Dr. Martin Petzoldt
Institut für Systematische Theologie

Prof. Dr. Dr. Ortrun Riha
Karl-Sudhoff-Institut für Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften

Prof. Dr. Peter Schneider
Herzzentrum Leipzig GmbH
Universitätsklinik für Kinderkardiologie

Prof. Amd Schultheiß
Maler und Graphiker/Kultursenator

Prof. Dr. V. Schuster
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche

Tzscharschuch, Doreen
Justizariat

Die Auswirkungen der intensivierten Insulintherapie auf den intensivmedizinischen Verlauf und das Behandlungsergebnis von Patienten mit mittlerem/schwerem Schädel-Hirn-Trauma und spontaner aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

➤ Professor Dr. med. J. Meixensberger, Dr. med. C. Renner – Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Leipzig AöR

Unsere Bearbeitungs-Nr. 145-2008 (Bitte stets angeben!)

Die genannte Studie wurde von der Ethik-Kommission an der Universität Leipzig unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und juristischen Gesichtspunkten geprüft.

Das Gutachten kann die uneingeschränkte Zustimmung, die Darlegung von Empfehlungen und Forderungen oder die Ablehnung der Studie in der vorliegenden Fassung beinhalten (siehe Seite 2). Eine Empfehlung soll auf die moralische Verantwortung hinweisen und in Freiheit und Verantwortung zur Änderung bzw. Erweiterung des Versuchsplanes anregen.

Eine zur Forderung erhobene Stellungnahme der Kommission hat zur Folge, dass die Zustimmung der Kommission für die Durchführung der vorgelegten Studien an die Erfüllung dieser Forderung(en) durch den verantwortlichen Studienleiter gebunden ist.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass ihre Zusammensetzung und Arbeitsweise den gesetzlichen Vorschriften bzw. relevanten ICH-GCP-Empfehlungen zur Nutzen-Risiko-Abwägung von wissenschaftlichen Untersuchungen am Menschen entspricht.

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

Vorsitzender: Professor Dr. R. Preiß

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig
Institut für Klinische Pharmakologie, Härtelstraße 16-18, 04107 Leipzig

Die Auswirkungen der intensivierten Insulintherapie auf den intensivmedizinischen Verlauf und das Behandlungsergebnis von Patienten mit mittlerem/schwerem Schädel-Hirn-Trauma und spontaner aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

➤ Professor Dr. med. J. Meixensberger, Dr. med. C. Renner – Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Leipzig AöR

Unsere Bearbeitungs-Nr. 145-2008 (Bitte stets angeben!)

Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig erhebt keine berufsethischen und wissenschaftlichen Bedenken gegen die Durchführung des beantragten Studienanliegens.

Die Kommission bittet, im Falle des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Reaktionen hierüber informiert zu werden. Dies sollte in Verbindung mit einer Stellungnahme des Leiters der Klinischen Prüfung geschehen, unter dem Aspekt, ob aus dessen Sicht die Nutzen-/Risiko-Relation des Vorhabens verändert ist.

Leipzig, 5. Juni 2008


Professor Dr. R. Preiß
Vorsitzender der Ethik-Kommission
an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Bei Vorlage von überarbeiteten Unterlagen sind sämtliche Änderungen deutlich kenntlich zu machen. Andernfalls erfolgt keine Bearbeitung durch die Ethik-Kommission.

SAB Patientenbogen

Name:			Fall Nr.:	
Geschlecht:	m / w		Pat Nr.:	
Diabetiker:	ja / nein		Geburtstag:	

Aufnahme-Charakteristik:

Aufnahmedatum:				
BZ-Wert bei Aufnahme:				
Hunt/Hess-Stadium:				
WFNS-Stadium:				
Fisher-Stadium:				
GCS:				
Aneurysma:	nein	ja	wenn ja: Lokalisation:	
Initial-OP:	nein	ja	Datum:	
	Art:			
TISS:				
SAPS:				

Verlauf:

BZ-Fläche:	4:	10:		
kontroll. Beatmungsdauer:				
TISS:				
SAPS:				
Ernährungsart:	parenteral	von	bis	
	Sonde	von	bis	
	oral	von	bis	
Infektionen:	Pneumonie	Harnwegsinfekt	andere Infektionen	
Passager Drainage:	EVD:	Dauer:		
	LD:	Dauer:		
	Shuntimplantation:	nein	ja	
Vasospasmen:		nein	ja	
vasospastischer Hirninfarkt:		nein	ja	Datum:

Entlassung/Verlegung:

Dauer auf ITS:		
Dauer im KH:		
Glasgow Outcome Scale:		
modified ranking scale:		

Besonderheiten/Sonstiges:

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Meixensberger herzlich bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Herrn PD Dr. med. habil. Christof Renner danke ich besonders für die Themenstellung, seine Betreuung und seine Hilfsbereitschaft von Nah und Fern während der gesamten Zeit.

Besonderer Dank gilt auch Dr. Uwe Pilz für die Hilfestellung bei der Bildung der vielen, vielen Blutzuckerflächen und Dr. Thomas Keller für die Beratung in statistischen Fragen.

Für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich bei Juliane Stein, Juliane Schrader, Alexander Stein und Andreas Jancke bedanken.

Bei meinen Eltern, Geschwistern und meinem Freund möchte ich mich ganz herzlich bedanken für ihre uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung.

Mein größter Dank gilt Martina.